

Aus der Klinik für Hals-/Nasen- und Ohrenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

Dissertation

**Objektive Riechprüfung mit kognitiven Potentialen
durch Aufzeichnung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP)
und der kontingenten negativen Variation (CNV)**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Stephan Eichholz
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. D. Mrowinski
 2. Prof. Dr. T. Hummel
 3. Prof. Dr. R. Ferstl

Datum der Promotion: 22.10.2004

für Corine

Zusammenfassung

Hintergrund: Zur Begutachtung von Riechschäden werden immer häufiger objektive Befunde benötigt. Die bisher meist übliche Registrierung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP) ist technisch aufwändig und von der Atemtechnik des Probanden abhängig. Zur Diagnostik der Anosmie und Parosmie wird hier die methodisch einfachere Messung der "contingent negative variation" (CNV) eingesetzt.

Patienten und Methode: An 26 Probanden mit normalem Riechvermögen und 16 Patienten mit dem subjektiven Befund einer Anosmie nach Unfallverletzung wurden OEP- und CNV-Messungen vorgenommen. Bei der "direkten" CNV sollte der Proband einen Ton aufmerksam erwarten, der einem Duftreiz nach 1,5 s folgte. Für die "selektive" CNV wurde nur einer von zwei zufällig wechselnden Duftreizen mit einem Ton als Zweitreiz markiert, der eine Erwartungsreaktion auslösen sollte.

Ergebnisse: Für die beiden Versuchsarten wurde bei 21 bzw. 23 der Probanden mit normalem Riechvermögen eine eindeutige CNV gefunden. Das OEP fehlte in 4,3 % aller Messungen. Bei den Patienten mit Anosmie war in keinem Fall ein OEP bzw. eine CNV vorhanden. Die Amplituden der "selektiven" CNV sind signifikant höher als die der "direkten" CNV. Für die Ergebnisse bei weiblichen und männlichen Probanden ergab sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass ein objektiver klinischer Riechtest mit CNV-Ableitung möglich ist. Im Gegensatz zur OEP-Messung, deren Ergebnis von der Reaktion auf die Reizparameter abhängt, ist die CNV ein Maß für die kognitive Bedeutung des Reizes. Die einfache Reiz- und Messtechnik könnte zur weiteren Verbreitung der objektiven Olfaktometrie beitragen.

Schlagworte:

Objektiver Riechtest - Contingent Negative Variation (CNV) - Anosmie - Parosmie

Abstract

Background: An objective smelling test is indicated for a reliable assessment of olfactory disorders. Usually olfactory evoked potentials (OEP) are registered. But the technique of this measurement is complicated and the generation of the OEP depends on the respiration of the subject. Alternatively, the contingent negative variation (CNV) can be used in the diagnosis of anosmia and parosmia, requiring only a simple olfactory stimulator.

Subjects and Method: OEP and CNV were derived from 26 adults with normal smelling and from 16 patients with anosmia after head injury. First, the "direct" CNV was registered when the subjects expected a tone following a smell stimulus after 1.5 s. Using two different odors in a random order, the tone only followed one of them, so the "selective" CNV was scored.

Results: In both tests a distinct CNV was found in 21 and 23 normal smelling subjects, respectively. OEPs were absent in 4.3 % of this control group. No patient with anosmia showed an OEP or a CNV. The amplitudes of the "selective" CNV are significantly higher than those of the "direct" CNV. No gender dependency was found.

Conclusion: The results show that an objective olfactometry can be realized by registration of CNV. Contrary to the measurement of OEP which depend on the physical parameters of olfactory stimuli, CNV correlates well with the cognitive identification of odor.

Keywords:

Objective Olfactometry - Contingent Negative Variation (CNV) - Anosmy - Parosmy

Gliederung

1.	Einleitung	1
1.1.	Der Geruchssinn	3
1.1.1.	Biochemische Prozesse der Geruchswahrnehmung	4
1.1.2.	Anatomie des menschlichen Geruchssinns	7
2.	Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	9
2.1.	Begriffsbestimmungen und Übersicht	10
2.1.1.	Nomenklatur ereigniskorrelierter Potentiale	12
2.1.2.	Fehlermöglichkeiten und Grenzen der Ableitung	13
2.2.	Evozierte Potentiale	14
2.2.1.	Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP)	15
2.2.2.	Elektroolfaktogramm (EOG)	18
2.2.3.	Nomenklatur der Potentiale in der Olfaktometrie	19
2.3.	Endogen ereigniskorrelierte Potentiale	20
2.3.1.	P300 (Synonym P3)	20
2.3.2.	N100 (Synonyme N1, Nd, Verarbeitungsnegativität)	22
2.3.3.	N2a (Synonyme N200, MMN = “mismatch-negativity”)	23
2.3.4.	N400 (Semantische Verletzungen)	24
2.4.	Langsame Potentiale	25
2.4.1.	Aufgabenbegleitende Potentiale	26
2.4.2.	Das Bereitschaftspotential (BP)	27
2.4.3.	Die kontingente negative Variation (CNV)	28
2.4.3.1.	Elektrogenese der CNV bzw. der langsamen Potentiale	31
2.4.3.2.	Einflussfaktoren auf die CNV	33

3.	Methodik und statistische Auswertung	35
3.1.	Studienprotokoll	35
3.1.1.	Statistische Vorüberlegungen	37
3.1.2.	Methodik	37
4.	Vorüberlegungen zur Durchführung der Messungen.....	43
4.1.	Artefakte.....	43
4.1.1.	Artefakte durch Atemtechnik.....	43
4.2.	Auswahl der Duftstoffe	45
4.3.	Ablauf der Messungen	46
4.3.1.	Anamneseerhebung.....	46
4.3.2.	Rhinomanometrie.....	46
4.3.3.	Subjektive Riechprüfung.....	46
4.3.4.	Objektive Riechprüfung.....	47
4.3.4.1.	Beschreibung der Messapparatur	47
4.3.4.2.	Das Impulsolfaktometer	48
4.3.4.3.	Versuchsablauf der Messreihe	50
4.3.4.4.	Aufzeichnung der Messergebnisse.....	53
5.	Ergebnisse	54
5.1.	Statistische Auswertung zur Messreihe	54
5.1.1.	Bestimmung der Latenzen und Amplituden der OEP.....	54
5.1.2.	Bestimmung der CNV-Amplitude	55
5.1.3.	Statistische Auswertung der CNV-Amplituden.....	56
5.1.3.1.	Wahl des Statistischen Verfahrens.....	57
5.1.3.2.	Q-Q-Diagramme und trendbereinigte Q-Q-Diagramme.....	57
5.1.3.3.	Box-Whisker-Plot	59

5.1.3.4.	Wilcoxon- <i>W</i> -Test für Paardifferenzen	61
5.1.4.	Statistische Auswertung hinsichtlich des Geschlechts.....	62
5.1.5.	Auswertung der Latenzen der OEP der untersuchten Duftstoffe.....	65
6.	Diskussion.....	66
6.1.	Zur Messung der „selektiven“ und „direkten“ CNV	69
6.2.	Geschlechtsunterschiede der CNV-Amplituden	70
6.3.	Erwartungsreaktionen bei Triggerung der Duftauslösung	70
6.4.	Interstimuluszeiten	71
6.5.	Gegenregulation der CNV	71
6.6.	Einfluss der Atemtechnik auf den Kurvenverlauf.....	72
6.7.	Latenzen der Duftstoffe	73
6.8.	Grenzen der CNV.....	73
7.	Zusammenfassung.....	74
8.	Literaturverzeichnis	76
9.	Abbildungsverzeichnis.....	85
10.	Danksagung.....	87
11.	Lebenslauf.....	88
12.	Vorträge, Poster & Veröffentlichungen	90
13.	Erklärung an Eides Statt.....	93

Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potentiale
A/D-Wandler	Analog-Digital-Wandler
BP	Bereitschaftspotential
Cam	Campher
CNV	kontingente negative Variation
CDH	chronic daily headache
C _z	zentrale Elektrode im internationalen 10/20 System für das EEG
DC	direct current
D/A-Wandler	Digital-Analog-Wandler
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalogramm
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
E wave	expectation wave, Erwartungswelle
fAEP	frühe akustisch evozierte Potentiale
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GEP	Gustatorisch evozierte Potentiale
Hz	Hertz
ISI	Interstimulusintervall
ISA	Iso-amyl-acetat
LED	light emitting diode, Lichtemittierende Diode
Mo	Mokka
MI	präfrontale primär motorische Area
MMN	Mismatch-negativity
MV	Magnetventil
NS	negative slope, negative Auslenkung
OEP	Olfaktorisch evoziertes Potential
OERP	Olfaktorisch ereigniskorreliertes Potenzial
OR	olfactory receptor, olfaktorischer Rezeptor
O wave	orienting response
PCA	Principal-Component-Analyse
PET	Positronenemissionstomographie
PINV	post imperative negative variation
SEP	somato-sensorisch evoziertes Potential
SSEP	somato-sensorisch evoziertes Potential
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SSMA	supplementäre sensomotorische Area
SI	primär sensorische Area

1. Einleitung

Der menschliche Riechsinn ist ein in der Forschung oft vernachlässigter und missverstandener Gegenstand und wird in der klinischen Diagnostik häufig vernachlässigt. Auch im Alltag wird seine Bedeutung oft unterschätzt. Viele Laien betrachten den Riechsinn als ihren am wenigsten wertvollen Sinn (Lorig 2000). Die Bedeutung dieses Sinnes wird oft erst bewusst, wenn teilweise Ausfälle oder gar ein gänzlicher Verlust auftreten. Die Folge ist nicht „nur“ eine wesentliche Einschränkung der Lebensqualität, da die sensorische Wahrnehmung der Qualität von Speisen und Getränken hauptsächlich über diesen Sinn geschieht. Es kann auch schwere körperliche Schäden bis hin zu tödlichen Vergiftungen nach sich ziehen, wenn z.B. toxische Gase (Feuer, Stadtgas, Autoabgase) nicht mehr wahrgenommen und als Gefahr erkannt werden. (Kobal und Stefan 1995). Des weiteren sind häufig psychische Störungen wie Depressionen, Verlust des sexuellen Interesses und Essstörungen die Folge von Beeinträchtigungen des Geruchssinns (Costanzo *et al.* 1995).

Die Prüfung des Riechsinn wird in der klinischen Diagnostik häufig vernachlässigt. Ein Riechtest wird üblicherweise mit Riechstiften oder –flaschen vorgenommen, die eine subjektive Identifikation, Diskrimination und die Ermittlung der Riechschwelle erlauben. Zum Ausschluss einer Simulation kann ein Test mit Trigeminusreizstoffen oder die gustatorische Riechprüfung eingesetzt werden (Hüttenbrink 1997). Bei klinischen Untersuchungen erfolgt jedoch zumeist nur ein oberflächiger Test bzw. man beschränkt sich auf die Befragung, ob Geruchs- oder Geschmacksstörungen bestehen. Ein wesentlicher Grund für die Vernachlässigung der Geruchsprüfung und des Riechsinn in der klinischen Diagnostik liegt in der Schwierigkeit einer aussagekräftigen objektiven Prüfung. Viele Verfahren haben sich als unzuverlässig erwiesen, da sie zu undifferenziert und zu ungenau sind, um Störungen des Geruchssinns differenziert zu erfassen (Doty und Kobal 1995). Suggestion durch den Untersucher und weitere psychophysische Störungen bei Durchführung der Tests werden zu wenig berücksichtigt. Darüber hinaus ist die Geruchswahrnehmung stärkeren Tagesschwankungen und Aussenfaktoren ausgesetzt als z.B. das Hören oder Sehen. So ist die Geruchswahrnehmung abhängig von der Vigilanz und Kooperationsfähigkeit sowie der Motivation der untersuchten Person. Als weitere Einflussfaktoren sind hormonelle Schwankungen, Hunger, Sättigungsgrad, Rauchen und Medikamente erwähnenswert. Klimatische Bedingungen, wie Luftfeuchtigkeit, Lufttemperatur und Belüftung des Raumes spielen eine Rolle als Störfaktoren bei einer Riechprüfung.

Eine objektive Methode zur Geruchsprüfung gelang Finkenzeller (1966) sowie Allison und Goff (1967) in den siebziger Jahren durch die Registrierung olfaktorisch evozierter Potentiale. In der klinischen Diagnostik wurde die objektive Olfaktometrie als Untersuchungsverfahren zunächst von Giesen und Mrowinski (1970), dann auch von Herberhold (1973) und mit einer wesentlich verbesserten Apparatur von Kobal (1981) eingeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden Messungen mit einem Impulsolfaktometer durchgeführt, welches die stoßfreie Einbettung von Duftreizstoffen in einen reizfreien Trägerstrom gestattet, der direkt in die Nase geleitet wird und dort zur Reizung der im Riechepithel liegenden Sensoren führt.

Als methodisches Verfahren wurde neben der Registrierung der olfaktorisch evozierten Potentiale (OEP) die Registrierung der Contingent Negative Variation (CNV) genutzt. Dabei handelt es sich um eine langsame negative Potentialschwankung, die im EEG nach Vorgabe eines indikativen Erstreizes vor einem imperativen Zweitreiz registriert wird. Als indikativer Erstreiz diente ein über das Impulsolfaktometer übertragener Duftreiz (S1) in die Nase. Als imperativer Zweitreiz folgt nach einem Intervall über einen Kopfhörer ein Ton (S2) definierter Frequenz und Lautstärke, der mit einer motorischen Reaktion (Ausschalten des Tones über einen Taster) verbunden war. Dieses Verfahren erlaubt auch eine Diagnostik der Parosmie, hat sich nach der Dissertation von Auffermann 1993 als effektiv zur objektiven Erkennung von Riechstörungen erwiesen und wird seitdem bei Begutachtung von Riechstörungen eingesetzt. Die Ausprägung der CNV ist erheblich von der Vigilanz des Probanden sowie von weiteren psychischen Faktoren (Aufmerksamkeit, neurotische Ängstlichkeit, Schlafdeprivation) abhängig.

In der vorliegenden Arbeit werden zwei unterschiedliche Untersuchungsverfahren unter paralleler Ableitung von olfaktorisch evozierten Potentialen und der kontingenten negativen Variation vorgestellt. An einem Patientenkollektiv von 26 gesunden Probanden wurden Messungen an einem mehrfach modifizierten Impulsolfaktometer durchgeführt. In der Messreihe „CNV-Kontrast“ wurde die „direkte“ CNV mit einer Duftqualität in zufälligem Wechsel mit Leerreizen gemessen. Dem Duft folgte der imperative Zweitreiz (Ton). In einer zweiten Messung erfolgte die Registrierung der „selektiven“ CNV, wobei der Proband zwischen zwei Duftqualitäten unterscheiden sollte. In dieser Messung folgte nur einer Duftqualität der imperative Reiz. Ausgewertet wurden die Amplituden aller Potentiale und die Latenzen der OEP. Weiterhin sollte untersucht werden, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der CNV-Amplituden gibt.

Ein Ziel der Arbeit war es, die Zuverlässigkeit der CNV-Ableitung im Vergleich zur Ableitung der olfaktorisch evozierten Potentiale an Personen mit gesunden Riechvermögen zu prüfen. Der Nutzen und die Sicherheit der Beurteilung im Einsatz bei der Diagnostik von Störungen des Riechsinns wird diskutiert. Weiterhin wurden diverse Einflussfaktoren auf die CNV, wie z.B. die Atmung, untersucht. Ziel war es, für den Probanden die angenehmste Untersuchungsmethodik zu finden, um unnötige Belastungen bei Messungen der Patienten, z.B. durch eine lange Untersuchungsdauer, zu vermeiden.

1.1. Der Geruchssinn

Der Geruchssinn ist eines der sensorischen Systeme, mit denen der Mensch Kontakt zur Umwelt aufnimmt. Der Mensch ist in der Lage, mehrere tausend chemische Verbindungen an Geruch wahrzunehmen und zu unterscheiden. Dies geschieht über Duftstoffe, zumeist organische Verbindungen mit relativ kleinen Molekülen, die so flüchtig sind, dass sie als Dampf in die Nase steigen. Dabei ist vor allem die Form des Moleküls für den Geruch wesentlich, weniger seine physikalischen Eigenschaften. Als Beispiel seien die Moleküle genannt, die der Minze und dem Kümmel den Geruch verleihen. Die Moleküle R-Carvon (Minze) und S-Carvon (Kümmel) sind identische Spiegelbilder und gleichen sich daher in allen physikalischen Eigenschaften (Abb. 1).

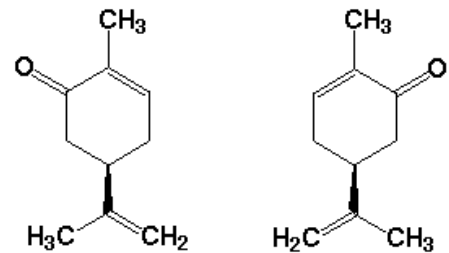


Abb. 1: S-Carvon (Kümmel);
rechts R-Carvon (Minze)

Der Geruch eines Duftstoffs hängt von den Wechselwirkungen ab, die durch die Bindung an eine spezifische Bindungsfläche entstehen. Bei dieser Oberfläche handelt es sich zumeist um ein Rezeptorprotein. Die duftstoffbindenden Rezeptorproteine sitzen auf den Cilien der Nervenzellen, etwa 1 Million sensorische Neurone in einem spezifischen Bereich der Nasenhöhle, dem Hauptriechepithel, lat. Regio olfactoria (Lit: Stryer 2003).

1.1.1 Die biochemischen Prozesse der Geruchswahrnehmung

Die biochemischen Prozesse, die die Bindung eines Duftmoleküls an einen Rezeptor auslöst lassen sich folgendermassen darstellen: Wie in anderen Bereichen der Signalproduktion spielen G-Proteine und 7TM-Rezeptoren (7 Transmembranhelices) eine Rolle. In der Abbildung 2 ist die Molekülstruktur der Duftstoffrezeptoren dargestellt.

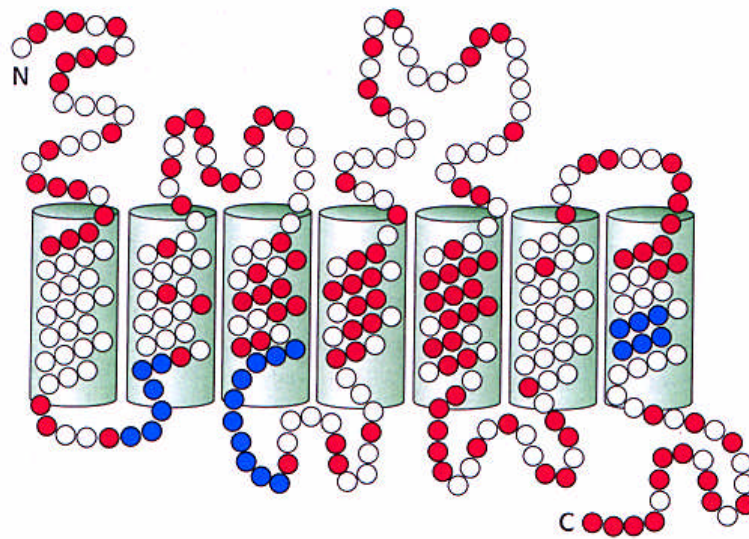


Abb. 2: Konservierte und variable Abschnitte in den Duftstoffrezeptoren (Zylinder : 7-Transmembranhelices, blau: charakteristische Aminosäuren, rot: stark variable Gruppen; Stryer 2003)

Reed (1992) gelang die Reinigung und Klonierung einer alpha-Untereinheit eines G-Proteins das als $G_{(olf)}$ bezeichnet wurde und ausschliesslich in olfaktorischen Zilien vorhanden ist. Linda B. Buck und Axel Richards (1991, 2000) entdeckten die cDNAs für Geruchsrezeptoren. Beim Menschen liegen schätzungsweise 500 bis 750 Gene für Duftstoffrezeptoren vor, so genannte OR-Gene (OR=odorant receptor). Damit ist die OR-Familie eine der grössten Genfamilien des Menschen. Beim Menschen sind jedoch mehr als die Hälfte der Duftstoffrezeptorgene „Pseudogene“, die Mutationen enthalten und sich nicht mehr für die Produktion funktionsfähiger Gene eignen. Dagegen sind bei Nagetieren (>1000 OR-Gene) praktisch alle OR-Gene funktionstüchtig. Es entsteht somit der Eindruck, dass die Empfindlichkeit des Geruchssinns im Laufe der Evolution immer mehr nachliess, weil höhere Säugetiere zum Überleben immer weniger auf dieses Sinnessystem angewiesen waren. Trotzdem ist die Leistung des menschlichen Geruchssinns auch heute nicht zu unterschätzen (siehe Abschnitt 1.).

Jedes einzelne Neuron exprimiert nur ein einzelnes der mehreren Hundert OR-Gene. Die Bindung eines Duftstoffes an einen Rezeptor führt zu einer Signaltransduktionskaskade (Abbildung 3), die zu einem Aktionspotential führt. Dieses Aktionspotential führt mit in Verbindung mit denen anderer olfaktorischer Neuronen zur Wahrnehmung des bestimmten Geruchs.

Die Bindung des Duftstoffs an den 7TM-Rezeptor führt über eine veränderte Gestalt zur Aktivierung des spezifischen G-Proteins $G_{(olf)}$. Dieses befindet sich in einer gebundenen Form mit GDP, setzt dieses frei und bindet stattdessen GTP. Nach Trennung von assoziierten γ -Untereinheiten aktiviert die α -Untereinheit eine spezifische Adenylat-Cyclase, sodass die cAMP-Konzentration in der Zelle steigt. Dies führt wiederum zur Aktivierung eines unspezifischen Kationenkanals, der Ca^{2+} u.a. Kationen in die Zelle strömen lässt und damit zur Auslösung eines Aktionspotentials führt.

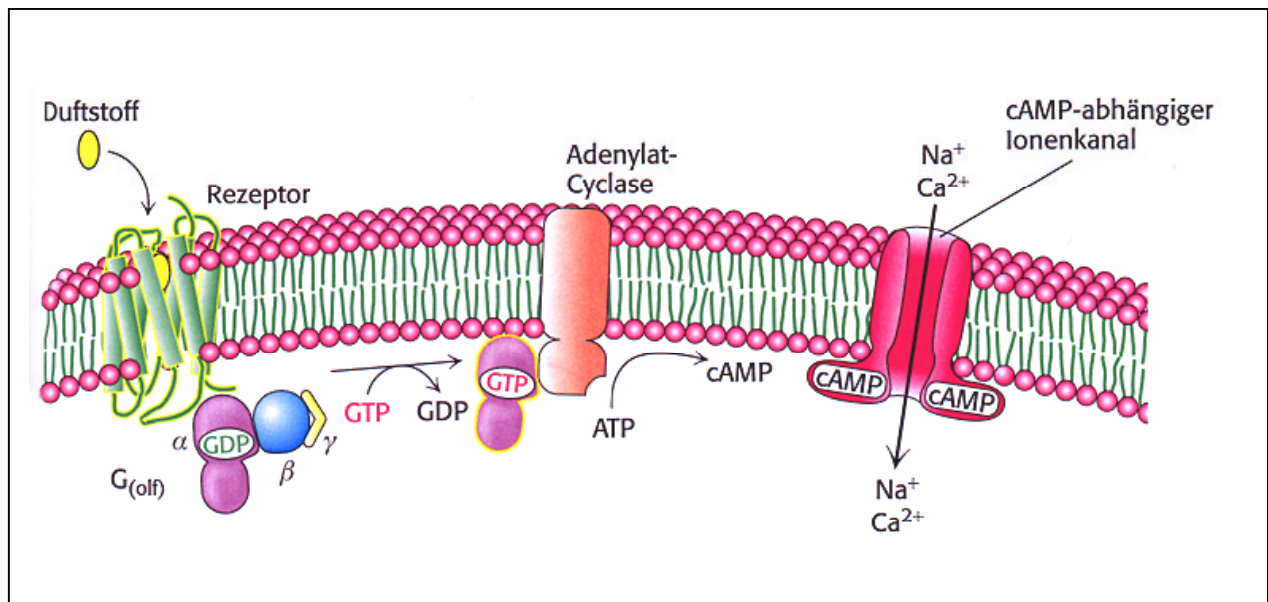


Abb. 3: Die olfaktorische Signaltransduktionskaskade (Stryer 2003)

Es ist jedoch nicht so, dass die Bindung eines Moleküls über das weitergeleitete Aktionspotential zu einer Duftwahrnehmung führt (1:1 Zusammenhang). Die Gerüche werden über einen kombinatorischen Mechanismus entschlüsselt. Fast jeder Duftstoff aktiviert mehrere Rezeptoren, i.d.R. unterschiedlich stark. Dabei wird von jedem Duftstoff eine einzigartige Kombination aktiviert. Dieser kombinatorische Mechanismus führt dazu, dass mit relativ wenigen Rezeptoren eine immense Anzahl von Duftstoffen unterscheidbar ist. Einen wesentlichen Schritt zum Verständnis brachten die Arbeiten von Mombaerts *et al.* (1996), der mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mäusen Teile des Prozesses sichtbar machte. Bei den Tieren wurde in Verbindung

mit einem bestimmten OR-Gen auch ein leicht nachweisbarer Farbmarker exprimiert. Dadurch konnte man olfaktorische, welche die Kombination an OR-Markerprotein exprimierten bis zum Endpunkt im Bulbus olfactorius verfolgen. Es stellte sich heraus, dass Neuronen, die einen speziellen OR exprimierten, mit ganz bestimmten Stellen im Gehirn verknüpft sind. Daraus liess sich innerhalb des Bulbus olfactorius eine räumliche „Karte“ der duftstoffbedingten neuronalen Aktivität erstellen (Abb. 4).

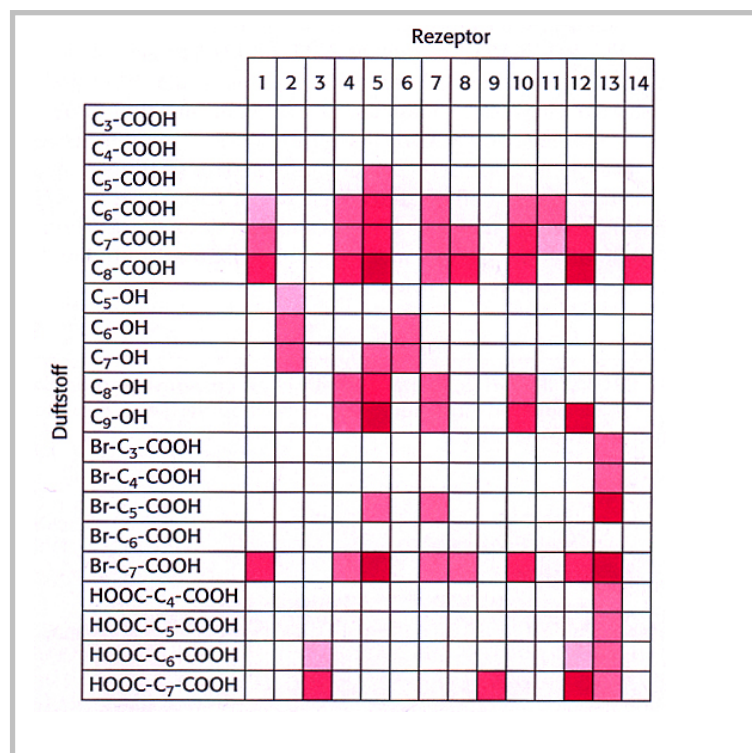


Abb. 4: Muster für die Aktivierung von Geruchsrezeptoren (Stryer 2003)

1.1.2. Anatomie des menschlichen Geruchssinn

Beim Menschen und allgemein bei Säugetieren werden Duftstoffe im olfaktorischen Epithel wahrgenommen. Dort sitzen die primären 6-10 Millionen Sinneszellen des Geruchssystems (olfaktorische sensorische Neuronen) bilden das Neuroepithel der Regio olfactoria, welches beim Menschen in der oberen Nasenmuschel sitzt. Die olfaktorischen sensorischen Neuronen sind bipolare Neuronen mit einem Dendriten. Die Dendriten enden distal mit 5-10 sehr feinen unbeweglichen Zilien in einer dünnen mukösen Schicht an der Oberfläche des Epithels. Am proximalen Pol der Zelle führt von jedem Neuron ein einzelnes unverzweigtes Axon direkt in den olfaktorischen Bulbus. Hier befinden sich die Mitralzellen, die die Aktionspotentiale an höhere Hirnregionen weiterleiten.

In einem der extremsten Fälle der Konvergenz im Nervensystem bilden einige Tausend Axone olfaktorischer Neuronen Synapsen mit den Dendriten von nur 5-25 Mitralzellen (Breer 2003).

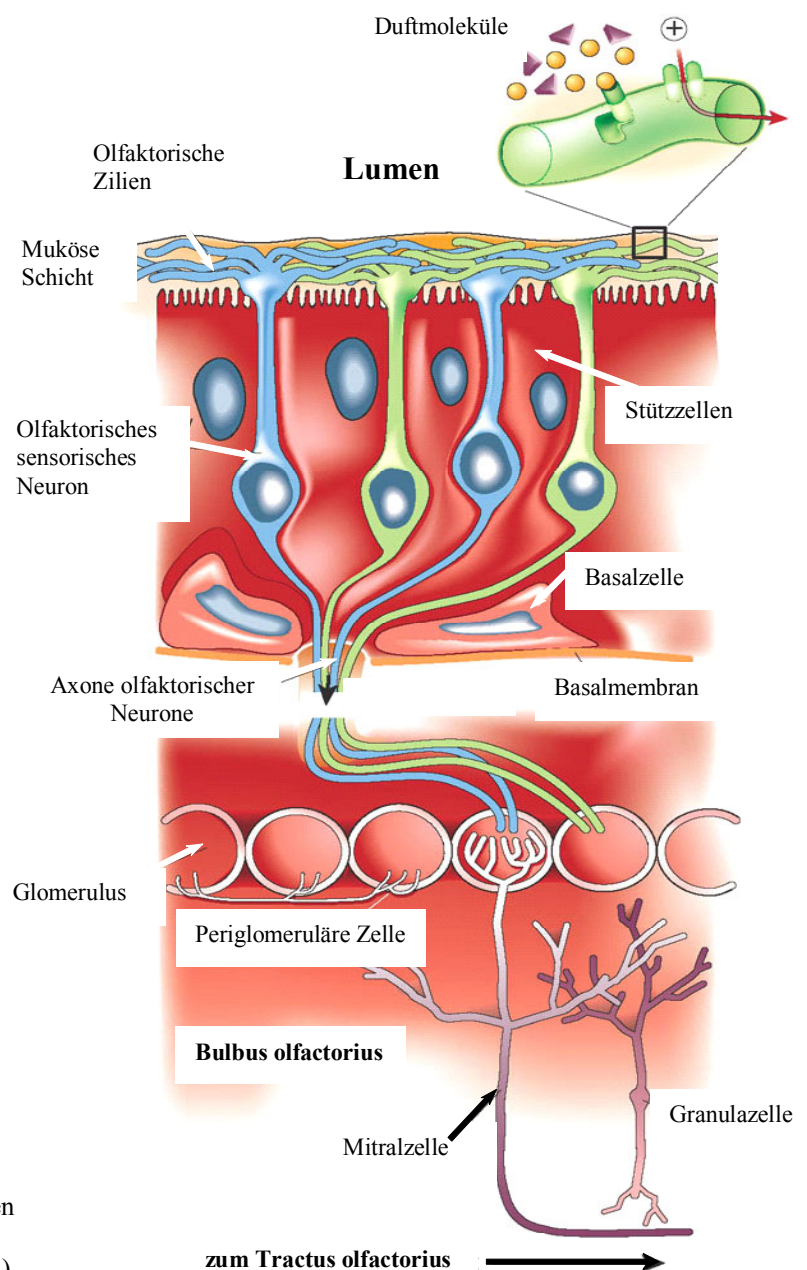


Abb. 5: Funktionelle Struktur des frühen olfaktorischen Systems auf Zellebene (modifiziert nach Firestein, Nature 2001)

Die etwa 50 000 Axone der Mitralzellen formen den Tractus olfactorius. Ein Hauptast kreuzt in der vorderen Kommissur zum Bulbus olfactorius der anderen Seite. Im Riechhirn werden die Signale weiterverarbeitet. Zu den olfaktorischen Projektionsfeldern gehören das Tuberculum olfactorium, die Area praepiriformis, der Corpus amygdaloideum sowie die Regio entorhinalis. Von diesen Regionen werden Informationen weitergeleitet an den Neocortex, u.a. zu einer entwicklungsgeschichtlich sehr alten Hirnregion, dem Cortex praepiriformis. Darüber hinaus gibt es Verbindungen zum limbischen System und zu den vegetativen Kernen des Hypothalamus und der Formatio reticularis (Hatt 1993, Firestein 2001). In der Abbildung 6 ist die Komplexität des Riechsystems mit Verbindungen der primären und sekundären Bahnen zu zumeist evolutionsgeschichtlich „alten“ Hirnstrukturen, wie z.B. dem limbischen System, in vereinfachter Form dargestellt. Letzteres verdeutlicht den engen Zusammenhang von Duftwahrnehmung und Psyche.

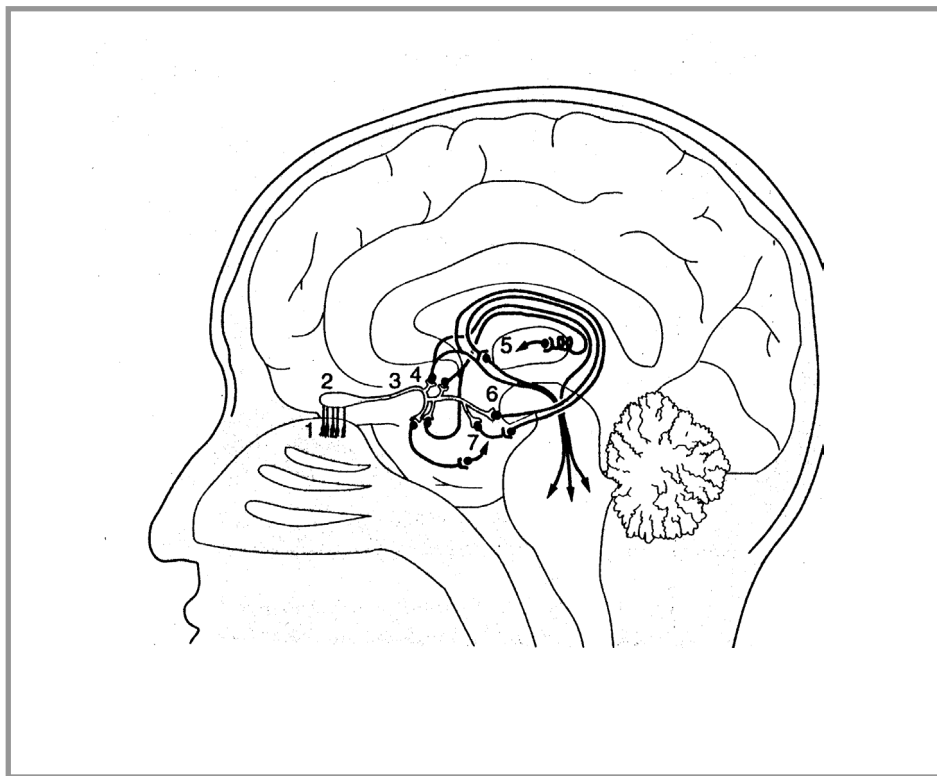


Abb. 6: Das Riechsystem mit seinen primären und sekundären Bahnen aus Dudel, Menzel, Schmidt. Springer Verlag 1996. Die Riechsinneszellen (1) bilden Synapsen an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen im Bulbus olfactorius (2). Die Nervenfortsätze der Mitralzellen ziehen als Tractus olfactorius (3) zu tieferen Hirnregionen. Das Riechsystem hat direkte Verbindungen zum Thalamus (5) und von dort zum Neokortex sowie zum limbischen System (Mandelkern (7) und Hippocampus) und zu vegetativen Kernen des Hypothalamus (6).

2. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Ereigniskorrelierte Potentiale sind durch geistig-seelische Vorgänge oder physikalische Reize auf die Sinnesorgane ausgelöste Änderungen der elektrischen Hirntätigkeit als spezifische Antworten des Gehirns. Diese sind messbar als Spannungsänderungen vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis. In der Amplitude sind diese Spannungsänderungen sehr viel kleiner als das Spontan-EEG (in der Regel $< 20 \mu\text{V}$) und daher von diesem überlagert. Die Darstellung erfolgt durch Averaging, d.h. durch die Summation der auf das Ereignis getriggerten EEG-Abschnitte. Durch dieses Verfahren werden die zeit- und phasensynchronen ereigniskorrelierten Potentiale aufsummiert, während sich die zufällig ablaufende EEG-Spontanaktivität herausmittelt. Die ereignisgebundenen Potentialanteile werden so vom EEG-Hintergrundrauschen getrennt.

Diese Mittelungstechnik (Average-Technik) setzt die Digitalisierung der Daten voraus, welche erst in den 70er Jahren allgemein verfügbar wurde. An Versuchsaufbau, Kontrolle der Reiz- und Ableitebedingungen und der Probandenreaktion sind hohe Anforderungen zu stellen. In vielen klinischen Bereichen bestehen noch erhebliche Unklarheiten hinsichtlich der Interpretation der Befunde und der klinischen Wertigkeit der Ergebnisse.

Die Ableitung ereigniskorrelierter Hirnpotentiale hat in der Neurologie als diagnostische Methode, jedoch in noch größerem Umfang in der klinisch-neurophysiologischen Forschung sowie in der physiologischen und kognitiven Psychologie, erheblich an Bedeutung gewonnen. Die Ableitung der EKP ist eine einfach zu etablierende und nichtinvasive Methode, um biologische Korrelate psychischer und motorischer Vorgänge zu identifizieren.

Für die nächsten Jahre sind unter Anwendung dieser recht einfachen Technologie weitere wichtige Fortschritte der klinischen Neuropsychologie, der Psycholinguistik und vor allem der Motorikforschung zu erwarten. Gegenüber bildgebenden Techniken bietet die Methodik vor allem den Vorteil einer hohen Zeitauflösung der verschiedenen Prozesse. Durch Kombination mit den bildgebenden funktionellen Verfahren (PET = Positronenemissionstomographie, SPECT = Single-Photon-Emissionscomputertomographie, fMRT = funktionelle Kernspintomographie), die eine hohe topographische Auflösung haben, wird ein tieferes Verständnis der Beteiligung oberflächlicher und tiefer Hirnstrukturen bei ganz unterschiedlichen Aufgaben erwartet. Damit können nicht nur allgemeine Fragestellungen zum Verständnis der Hirnfunktion beantwortet, sondern auch funktionelle Abweichungen bei unterschiedlichen Hirnerkrankungen begriffen werden (Kischka *et al.*, 1997; Stöhr *et al.*, 1995).

2.1. Begriffsbestimmungen und Übersicht

Hirnelektrische Reaktionen auf Reize werden in exogene („außenerzeugte“) und endogene („innenerzeugte“) Reaktionspotentiale eingeteilt. Die **„exogenen“** ereigniskorrelierten Potentiale hängen überwiegend von physikalischen Reizparametern ab. Die Reizung erfolgt über die Sinnesorgane. Durch entsprechende physikalische bzw. chemische Reize lassen sich für alle Sinnessysteme Potentiale evozieren. Geeignete Apparaturen konnten entwickelt werden.

Zur Gruppe der exogenen EKP gehören die in der medizinisch-klinischen Anwendung inzwischen weit verbreiteten akustisch evozierten Hirnstammpotentiale (AEP), die somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) und die visuell evozierten Potentiale (VEP) sowie die noch weitgehend auf die medizinische Forschung beschränkten olfaktorisch (OEP) und gustatorisch evozierten Potentiale (GEP).

Die Abhängigkeit von physikalischen Parametern zeigt sich beispielsweise bei den AEP darin, dass die Lautstärke der angebotenen „Clicks“ die Amplitude und Latenz der frühen Komponenten ganz erheblich beeinflusst. Im Gegensatz dazu sind die **„endogenen“** ereigniskorrelierten Potentiale in weitem Umfang unabhängig von den physikalischen Reizeigenschaften. Sie werden durch psychologische Faktoren, z.B. durch den Informationsgehalt eines bestimmten Reizes moduliert.

Im deutschsprachigen Raum werden die endogenen ereigniskorrelierten Potentiale längerer Latenz“ als ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) bezeichnet. Diese Kurzform ist, streng genommen, ungenau, da z.B. auch die elektrische Reizung des Nervus tibialis ein „Ereignis“ ist. Im englischen Sprachgebrauch hat sich entsprechend der Begriff der „event-related potentials“ (ERP) als Synonym für die endogenen Potentiale durchgesetzt.

Abzugrenzen von den ereigniskorrelierten sind die „langsamen Potentiale“, synonym gebraucht werden die Begriffe „slow Waves“ und „slow potentials“. Unter diesen langsamen Potentialen versteht man Änderungen der elektrischen Hirntätigkeit, die nach einer Latenz von über 500 ms beginnen und bis zu einigen Sekunden andauern können und komplexe Informationsverarbeitungsprozesse anzeigen. Die langsamen Potentiale besitzen keine Gipfelstruktur, sondern erscheinen eher rampen- und plateauförmig (Heil und Rößler 2000).

Zu dieser Gruppe gehören die „kontingente negative Variation“ (CNV), die sich zwischen einem Warnreiz und einem imperativen Reiz aufbaut und die mentale Vorbereitung und Erwartung des zweiten Reizes widerspiegelt sowie das „Bereitschaftspotential“ (BP) vor motorischen Handlungen. Schließlich umfassen die langsamen Potentiale auch über mehrere Sekunden anhaltende Änderungen der EEG-Tätigkeit während mentaler Prozesse. Die langsamen Potentiale können nur mit Gleichspannungsverstärkern registriert werden und werden daher auch Gleichspannungs- oder Direct-current-(DC) Potentiale (synonym DC-shifts) genannt (Altenmüller *et al.*, 1985).

Die Abbildung 7 gibt einen Überblick über die Zuordnung der einzelnen ableitbaren ereigniskorrelierten Potentiale, die im folgenden näher dargestellt werden.

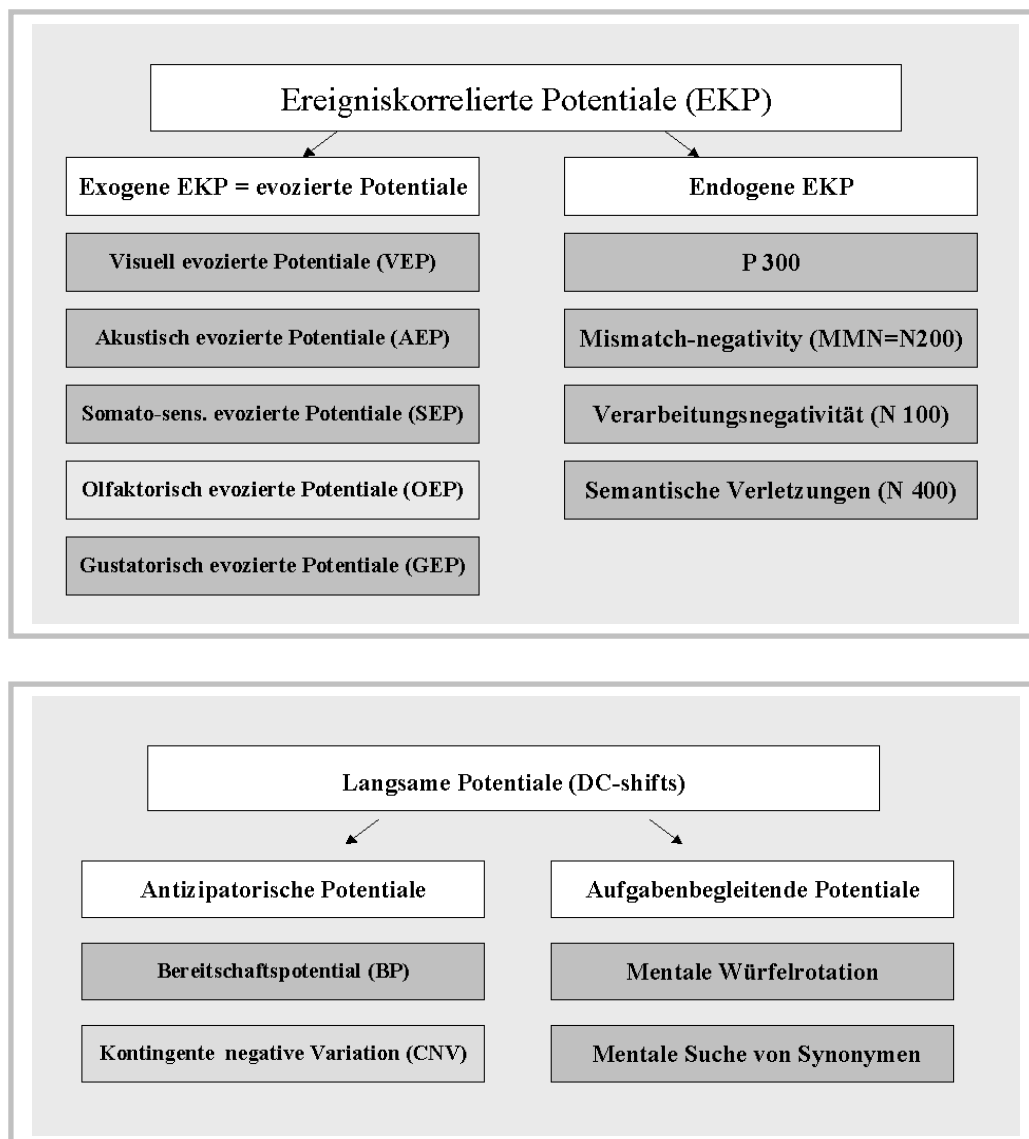


Abb. 7: Übersicht über Ereigniskorrelierte (oben) und Langsame Potentiale (unten); hellgrau: in der Arbeit verwendete Potentiale

2.1.1 Nomenklatur ereigniskorrelierter Potentiale

Bei den EKP unterscheidet man mehrere Wellen, deren Bezeichnung nach Polarität und Latenz (P300), nach Art der Auslösung („mismatch negativitiy“) oder nach den psychophysiologischen Korrelaten („processing negativity“) differenziert werden. Weiterhin werden zur Charakterisierung weitere Merkmale, wie z.B. der Ort der maximalen Amplitude bei der frontalen N100, herangezogen.

Ursprünglich wurde als EKP-Welle eine Potentialauslenkung bezeichnet, die aus mehreren sich überlappenden EKP-Komponenten zusammengesetzt sein konnte. Eine EKP-Komponente wurde als elektrophysiologisches Korrelat eines spezifischen Teilschritts der Informationsverarbeitung betrachtet. Diese begriffliche Unterscheidung zwischen EKP-Welle und EKP-Komponente hat sich im Sprachgebrauch jedoch nicht durchgesetzt.

Zur Bezeichnung der typischen Antworten wurde bei den evozierten Potentialen und den endogenen EKP der Buchstabe „P“ für positive, „N“ für negative Spannungsschwankungen vereinbart. Mit einer nachfolgenden Zahl wird häufig die ungefähre Latenz des Hauptgipfels angegeben. Die Welle N100 ist somit eine negative Schwankung mit Maximalamplitude etwa 100 ms, die Welle P300 eine positive Schwankung mit Hauptgipfel um 300 ms nach Reizbeginn. Ein Nachteil dieser Nomenklatur ist die Ungenauigkeit der Latenzzuweisung. Bei akustischer Reizung entsteht die P300-Welle häufig erst nach etwa 350 ms, bei visueller Reizung sogar erst nach 400 ms. Zahlreiche Autoren nummerieren die endogen erzeugten Wellen einfach. Anstelle von N 100 steht dann „N 1“, anstelle von P 300 „P3“. P3 bedeutet dann die dritte positive Welle, gezählt von Beginn des Ereignisses. Die Durchnummerierung wird unzuverlässig, wenn einzelne Wellen ausgefallen sind, wie dies selbst unter physiologischen Bedingungen immer wieder beobachtet wird. Infolge der unterschiedlichen Bezeichnungen, die im Laufe der Zeit für die EKP gewählt wurden, bestehen mehrere Bezeichnungen für Potentiale gleichen Ursprungs nebeneinander, welches den Vergleich wissenschaftlicher Daten erschwert.

Neben der Abhängigkeit von physikalischen Reizparametern unterscheiden sich exogene und endogene Potentialkomponenten in Latenz und Topographie. Dabei gilt, dass exogene Potentialanteile eine kürzere Latenz (< 100 ms) und eine reizspezifische Topographie mit Potentialmaxima über den jeweils durch die physikalischen Reizeigenschaften erregten primären sensorischen Hirnarealen aufweisen. Endogene Potentiale weisen dagegen eine längere Latenz (> 100 ms) und eine weniger streng reizkorrelierte Topographie auf (Stöhr *et al.*, 1995).

2.1.2 Fehlermöglichkeiten und Grenzen der Ableitung EKP

Wie das EEG leiden auch die evozierten Potentiale unter den unübersichtlichen Projektionsbedingungen intrazerebral generierter Spannungsunterschiede auf die Schädeloberfläche. Eine Lokalisation der Generatoren ist daher nur näherungsweise möglich (Scherg 1991). Ein weiteres Problem bei der Ableitung sind ereignisabhängige bioelektrische Artefakte, z.B. durch Augenbewegungen oder Muskelaktivität. Diese lassen sich jedoch durch eine sorgfältige Kontrolle bei der Aufzeichnung minimieren.

Ideale Stimuli zur Generierung von ereignisabhängigen Hirnpotentialen sind von kurzer Dauer, setzen abrupt ein, enden ebenso und sind physikalisch definiert. Dies erschwert Untersuchungen komplexer kognitiver Prozesse, bei denen die Reizpräsentation (Sprache) oder die zur kognitiven Analyse hinreichend vollständige periphere Reizwahrnehmung (sprachliche und visuelle Stimuli) bereits nicht exakt erfassbare Zeiten im Bereich von ungefähr 100 ms und mehr benötigt.

Die heute zur Digitalisierung eingesetzten Prozessrechner arbeiten mit so hohen Abtastraten, dass dadurch auch bei kurzen Potentialschwankungen keine Fehler, wie z.B. die Verzerrung schmaler Potentiale, mehr entstehen. Eine Fehlermöglichkeit bildet jedoch die Interferenz verschiedener ereigniskorrelierter Potentiale. So kann sich zum Beispiel eine CNV oder ein Bereitschaftspotential in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen mit den Zielpotentialen überlagern.

Die Komponenten ereigniskorrelierter Potentiale werden beschreibend-statistisch unterteilt. Ihre Interpretation basiert auf der systematischen Variation der Untersuchungsbedingungen, die jeweils auf der Grundlage von Theorien der kognitiven Psychologie oder der motorischen Aufgabenstellung erfolgt.

Die Interpretation der EKP ist im Vergleich zu den evozierten Potentialen kurzer Latenz mit einigen zusätzlichen Schwierigkeiten behaftet. Erstens sind die EKP interindividuell erheblich variabler als evozierte Potentiale kurzer Latenz, wodurch Verlaufsuntersuchungen und Gruppenvergleiche erschwert werden. Zweitens sind sie in stärkerem Ausmaß altersabhängig. Drittens setzen sich EKP aus mehreren räumlich und zeitlich überlappenden Komponenten zusammen. Bei der Untersuchung von Krankheitsbildern kann eine veränderte Wellenform zwar ein recht sensibles Mass sein, die Zuordnung der EKP-Veränderung zu einem in spezifischer Weise gestörten Informationsverarbeitungsprozess gelingt aber in der Regel nicht. Die Spezifität bleibt also gering.

2.2. Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale sind elektrische Aktivitäten neuronaler Strukturen auf gezielte externe Reize. Die elektrischen Aktivitäten werden als Spannungsschwankungen von der Hirnoberfläche abgeleitet, wenn z.B. Rezeptoren von Sinnesorganen durch geeignete Stimuli gereizt werden (z.B. „Clickreize“ zur Evozierung akustischer Potentiale im Hirnstamm mit Ableitung über dem Vertex).

Die Spannungsschwankungen sind langsame positiv-negative Änderungen. Bei Ableitung im normalen EEG eines wachen Individuums heben sich diese Schwankungen kaum hervor. Durch wiederholte Reizung und Verarbeitung der abgeleiteten reizsynchronen EEG-Abschnitte und Überlagerung mittels eines Averaging-Verfahrens in einem Rechner kommt es zur Addition der positiven und negativen Schwankungen, während sich die übrige EEG-Aktivität durch zufällige Überlagerung herausmittelt.

Eine breite Anwendung erfahren in der medizinischen Diagnostik die akustisch evozierten Potentiale (HNO, Neurologie), die visuell evozierten Potentiale (Ophthalmologie, Neurologie) und die somato-sensibel evozierte Potentiale (Neurologie). In der Abbildung 8 ist der Grundaufbau einer Apparatur zur Ableitung und Verrechnung evozierter Potentiale am Beispiel der Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) dargestellt.

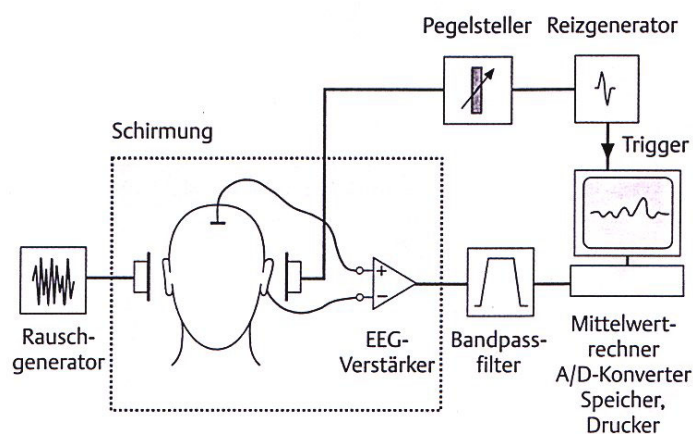


Abb. 8: Schematische Darstellung der Komponenten für die Aufzeichnung und Darstellung evozierter Potentiale (Lehnhardt).

2.2.1. Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP)

Die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale ist in wenigen Kliniken etabliert und findet in der Routinediagnostik kaum Anwendung. Ein Grund ist sicher der technische Aufwand und die schwere Definition von einheitlichen Standards zur Reizerzeugung. Duftreize sind von vielen Faktoren abhängig (z.B. Lufttemperatur, -feuchtigkeit und -geschwindigkeit, Duftstoffkonzentration). Dies führt zu relativ aufwendigen mechanischen Apparaturen (Abb. 9) zur Erzeugung definierter Reize. Zur Erzeugung der Duftreize werden elektronisch gesteuerte Riechreizgeneratoren eingesetzt, die eine „Riechstoffwolke“ inspirationssynchron erzeugen oder einem künstlichen, permanenten nasalen Luftstrom druckstossfrei beimengen.

Die Ableitung erfolgt über dem Vertex. Durch Averaging lassen sich schon nach 15 Mittelungen vertexpositive Gipfel im Bereich von 250 bis 500 ms je nach Duftreiz aus den reizsynchronen Passagen errechnen.

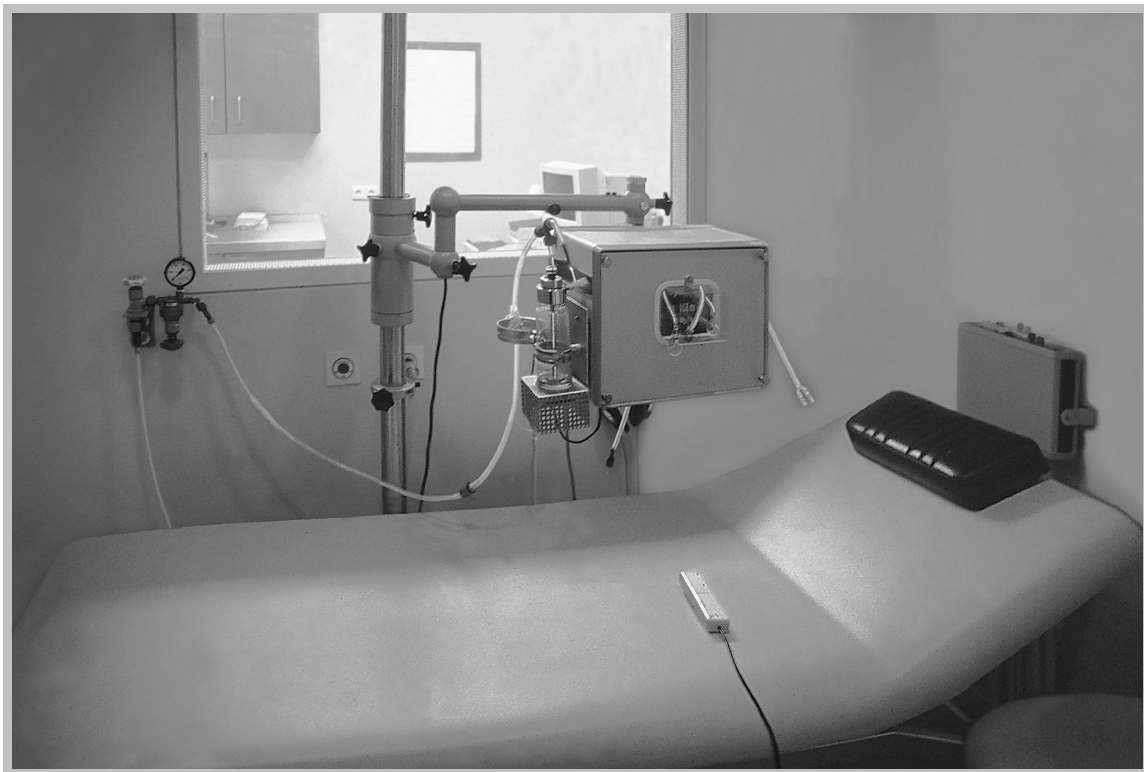


Abb. 9: Aufbau einer Messapparatur zur OEP Messung mit einem Impulsolfaktometer

Im Prinzip ist es möglich, von der Riechschleimhaut das von Ottoson (1955) am Tier gemessene Rezeptorpotential (EOG) abzuleiten. Es wurde aber gezeigt, dass entsprechende Ableitungen am Menschen nur sehr aufwendig endoskopisch durchführbar sind (Furukawa *et al.*, 1988).

Die Registrierung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) erfolgte zunächst mit experimenteller Zielsetzung durch Finkenzeller (1966) und Allison und Goff (1967), wobei vor allem Probleme der zeitlich exakten Reizdarbietung gelöst werden mussten. Mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen wurden erste klinische Messungen von Giesen und Mrowinski (1970) und dann von Herberhold (1972) durchgeführt. In der Arbeitsgruppe von Mrowinski wurde vor allem Wert auf eine olfaktorische Reizung ohne sensible Miterregung über den N. trigeminus gelegt und zu diesem Zweck das Strömungsverfahren zur Duftstoffgabe eingeführt. Bei diesem Verfahren wird der Duftstoff stoßfrei in einen reizfreien Trägerstrom eingebettet. In folgenden Arbeiten wurden das Adaptionsverhalten bei wiederholter Reizung (Gerull *et al.*, 1974, 1975) sowie die Amplituden der evozierten Reaktion in Abhängigkeit von der Reizintensität und der Nasenströmung (Groth *et al.* 1979) untersucht.

Herberhold (1972, 1973) hat vor allem auf die unterschiedliche Potentialausbildung für trigeminal und olfaktorisch wirksame Reize hingewiesen.

Im Jahr 1978 wurde von Kobal und Plattig eine Reizapparatur beschrieben, die eine artefaktfreie Reizung bei Variation aller wesentlichen Parameter ermöglichte. Kobal (1981) untersuchte die Abhängigkeit der olfaktorisch evozierten Potentiale (OEP) von zeitlichen Parametern, wie Reizdauer und Reizfolgefrequenz, vom Einfluss der Reizmenge, wie Stromstärke und Konzentration und von den unterschiedlichen Duftstoffen selbst. Er kam u.a. zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Reizdauer hat keinen Einfluss auf die Form und Amplitude des OEP.
2. Eine Erhöhung der Reizfolgefrequenz, sog. Interstimulusintervall (ISI), führt bei zu kurzen Reizintervallen zu einer Abnahme der Amplitude des OEP.
3. Die Erhöhung der Stromstärke beschleunigt die Duftstoffanreicherung der Luft über dem Riechepithel, wodurch der Anstieg des Generatorpotentials versteilert wird und die Amplitude des OEP zunimmt.

Für seine Untersuchungen propagierte Kobal (1981) eine spezielle Atemtechnik (Mundatmung mit Verschluss des Gaumensegels), um Einflüsse der Atmung auf das OEP auszuschliessen. Auf diese Atemtechnik wird in der Diskussion näher eingegangen..

Untersuchungen zur Lage der kortikalen Generatoren, zur Unterscheidung chemosensorisch und olfaktorisch evozierter Potentiale sowie zur diagnostischen Anwendung dieser Technik wurden von Kobal und Hummel (1991) zusammengefasst. Weitere Arbeiten der Gruppe um Kobal befassen sich mit der Diagnostik bei neurologischen Erkrankungen (Kobal und Stefan 1995),

der Abhängigkeit olfaktorisch evozierter Potentiale von der Stimuluskonzentration (Tateyama *et al.* 1998), der Desensibilisierung bei wiederholten Stimuli im Vergleich zum subjektiven Empfinden (Hummel *et al.* 1996), der Untersuchung der topographischen Potentialverteilung, der Interaktionen zwischen olfaktorischen und trigeminalen Reaktionen (Livermoore, Hummel, Kobal, 1992) sowie der Schizophrenie (Becker *et al.*, 1993) und Epilepsie in Zusammenhang mit Geruchshalluzinationen. Weiterhin ist eine Arbeit von Sukhova *et al.* (1987) über moderne Methoden zur Olfaktometrie erschienen, die aber keine genauen methodischen Darstellungen enthält.

Die Altersabhängigkeit der Ausbildung von OEP wurde von Murphy *et al.* (1994), Evans *et al.* (1995) und Hummel *et al.* (1997) untersucht. Murphy *et al.* (2000) haben für die olfaktorische Forschung und klinische Anwendung der OEPs erstmals einen normativen Datensatz der Latenzen für sensorische und kognitiven Komponenten aufgrund der Messungen an 140 gesunden Probanden in Abhängigkeit vom Alter zur Verfügung gestellt. Als Geruchsstoff wurde Isoamylacetat eingesetzt.

Die Ableitung von OEPs von zehn Patienten mit einseitigen Gehirntumoren im Frontal- oder Temporallappen mit Einleitung eines Duftreizes in den linken oder rechten Naseneingang ergab bei den Patienten mit rechtsseitigen Hirntumoren eine beidseitige Einschränkung der Geruchswahrnehmung. Dies wird als Hinweis auf die vorrangige Bedeutung der rechten Hemisphäre für die Geruchswahrnehmung gedeutet (Daniels *et al.* 2001).

Welge-Lüssen *et al.* (2003) untersuchten die Test-Retest Reliabilität chemosensorisch evozierter Potenziale. In der Untersuchung wurden sowohl olfaktorische (Phenyl-Ethyl-Alkohol, H₂S) als auch chemosomatosensorische (CO₂) Reize eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten für olfaktorisch (OERP) und chemosomatosensorisch ereigniskorrelierter Potentiale (CSERP) eine gute Test-Retest Reliabilität.

Nordin *et al.* (2003) berichten über den Einfluss circadianer Rhythmen und Desensibilisierung auf olfaktorisch und trigeminale ERP. Sie fanden eine Abhängigkeit der ERP-Amplituden, jedoch nicht der Latenzen vom circadianen Rhythmus.

Mit dem Einsatz der objektiven Olfaktometrie in der Diagnostik von Riechstörungen und in der Grundlagenforschung befassen sich u.a. Hummel *et al.* (2000) und Welge-Lüssen *et al.* (2002). Danach ist der klinische Einsatz der Olfaktometrie trotz des apparativen Aufwandes im Rahmen von Begutachtungen und der ausführlichen psychometrischen Testung Mittel der Wahl.

2.2.2. Elektroolfaktogramm (EOG)

Erwähnt sei im Zusammenhang mit den olfaktorisch evozierten Potenzialen das Elektroolfaktogramm (EOG). Im Gegensatz zu den von der Kopfhaut abgeleiteten evozierten und ereigniskorrelierten Potentialen wird das EOG direkt von der Riechschleimhaut abgeleitet. Es repräsentiert primär, jedoch nicht ausschliesslich, ein Summen-Generator-Potential der olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN). Scott und Scott-Johnson (2002) berichten in einem Review über die Geschichte und den Einsatz des Elektroolfaktogramms. Danach wurde es beim Menschen erstmals 1969 von Osterhammel *et al.* 1969 abgeleitet. Im Vergleich zur Ableitung von OEPs ist die Registrierung des EOG beim Menschen aufwendiger (Welge-Lüssen 1999).

Hummel *et al.* (1996) untersuchten EOG-Veränderungen in Relation zu Stimuluspaaren. Als Duftstoff wurde Vanillin eingesetzt. Die Aufzeichnungen der Elektroolfaktogramme zeigen einen geringeren Grad der Desensibilisierung im Vergleich zur subjektiven Bewertung der Intensität des Reizes unter Variation der Interstimulusintervalle. Dies wurde als Hinweis gedeutet, dass Adaptationsvorgänge eher auf zentralnervöse Verarbeitungsprozesse der Duftwahrnehmung als auf periphere Veränderungen, d.h. auf die Ebene der olfaktorischen Rezeptoren, zurückzuführen sind.

2.2.3. Nomenklatur der Potentiale in der Olfaktometrie

Olfaktorisch evozierte Potentiale werden genau genommen durch rein olfaktorische Substanzen ausgelöst. Viele Duftstoffe haben jedoch auch eine trigeminale Komponente und führen damit zur Evozierung chemosomatosensorisch evozierter Potentiale (CSSP). Sämtliche durch chemische Stimulation ausgelösten Potentiale werden als chemosensorisch evozierte Potentiale bezeichnet (CSEP). Des weiteren erscheinen in Publikationen die Begriffe OERP (olfactory event related potentials) und CSERP (chemosensory event related potentials), die eine Ereigniskorrelation beinhalten, häufig jedoch synonym benutzt werden (Welge-Lüssen 1999, Lorig 1993).

In der Olfaktometrie werden als u.a. reine Olfaktoriussreizstoffe Vanillin, Schwefelwasserstoff („faule Eier“) oder Phenylethylalkohol (Duftwahrnehmung „Rose“) und als Trigeminusreizstoff das geruchlose CO₂ eingesetzt (Welge-Lüssen 1999, Hummel *et al.*, 2000). Die einzelnen Komponenten der CSEP bzw. CSERP werden wie bei den evozierten Potentialen der anderen Sinnessysteme bei Positivität mit P und Negativität mit N beschrieben. Entsprechend der Reihenfolge des Auftretens zusätzlich mit den Zahlen 1-3. In der Publikation von Welge-Lüssen *et al.* (2003) zur Test-Retest-Reliabilität wurden die Amplituden und Latenzen von P1, N1, P2, N2 und P3 gemessen. In den Arbeiten von Krauel *et al.* (1998) zur Aufmerksamkeitsmodulation und von Pause *et al.* (1997) werden die N1, P2, N2 als frühe Komponenten und die P3 mit ihren Subkomponenten P3-1 und P3-2 als späte Komponenten beschrieben. In der Publikation von Hummel *et al.* (1998) zur Veränderung der CSERP im Alter wurden die Amplituden und Latenzen von N1 und P2 entsprechend der Altersgruppen verglichen. In der Arbeit von Murphy *et al.* (2000) wurden die Amplituden von N1, P2 und P3, letztere bezeichnet als kognitive Komponente, analysiert. In der Untersuchung von Tateyama *et al.* (1998) zur Relation von OERP zur Konzentration des Stimulus wurden die P1, N1, P2 und P3 ausgewertet.

Eine genaue Bezeichnung der Komponenten ist zum Vergleich von Daten olfaktorischer Grundlagenforschung hinsichtlich Untersuchungen durch Veränderung der Reizmodalitäten als auch zur Generatorsuche sinnvoll.

Zu den Latenzen schreiben Welge-Lüssen *et al.* (2002), dass die hauptsächliche Negativität nach einer Latenz von 200 bis 700 ms zu erwarten ist, die hauptsächliche Positivität nach 300 bis 800 ms. Die Latenzen trigeminaler Potentiale treten etwas früher auf als olfaktorische.

2.3. Endogen ereigniskorrelierte Potentiale

Die „endogenen“ ereigniskorrelierten Potentialen werden, im Gegensatz zu den im vorigen Kapitel beschriebenen „exogenen“ EKP, durch psychologische Faktoren moduliert.

2.3.1. P300 (synonym P3)

Eine positive Welle mit einer Latenz nach ca. 300 ms, die auftrat, wenn in einer Gruppe gleichförmiger Hintergrundreize hin und wieder andersartige Zielreize eingestreut waren, auf welche die Probanden ihre Aufmerksamkeit lenken mussten, wurde erstmals, etwa ein Jahr nach der Entdeckung der CNV und des Bereitschaftspotentials, von Sutton *et al.* (1965) für auditive Reize beschrieben. Seither ist diese als P300 bezeichnete Welle eine der am intensivsten untersuchten EEG-Komponenten und die Entdeckung durch Sutton und seine Mitarbeiter hat bis heute nicht an Bedeutung verloren (Bashore und van der Molen, 1991; Stöhr, 1995).

Zu Grunde liegt der Ableitung der P300 häufig ein 2-Stimulus-Diskriminations-Paradigma, welches engl. als ODDBALL-Phänomen bezeichnet wird und in der psychophysischen Diagnostik der am häufigsten benutzte Untersuchungsansatz ist und auch bei der Ableitung anderer ereigniskorrelierter Potentiale Anwendung findet. Als ein weiteres Paradigma sei das 3-Stimulus-Paradigma, auch als NOVEL-Paradigma bezeichnet, erwähnt.

Obwohl noch keine Einigung über die psychophysiologische Bedeutung, die Generatorstrukturen und die klinische Wertigkeit der P300-Welle erzielt werden konnte, ist sie die einzige EKP-Komponente, die breitere klinische Erprobung gefunden hat. Bei gesunden Normalpersonen wird die Latenz der P300 mit 270-330 ms angegeben. Die P300 lässt sich nach den Ergebnissen von Roth *et al.* (1972) individuell beliebig reproduzieren, während die interindividuellen Latenzwerte eine größere Streubreite haben.

Die Amplitude der P300 nimmt mit der Wahrscheinlichkeit des Reizes (je seltener, desto größer), der Aufgabenrelevanz und der Menge an Information, die ein Reiz enthält, zu. Topographisch ist die maximale Amplitude über den parietalen Ableitorten auf der Schädeloberfläche abzuleiten (Heil *et al.*, 2000).

Die P300 wird nach Donchin und Coles (1988) vor allem mit Evaluationsprozessen der Informationsverarbeitung in Verbindung gebracht („context-updating“-Modell). Experimentelles Blockieren der Aufmerksamkeit durch bewusstes Ignorieren des Zielreizes als Instruktion führte Squires und Squires (1975) zur Entdeckung einer Anfangskomponente der P300 mit einer

Peaklatenz von 220-280 ms, die P300a genannt wurde. Bei normaler Mitarbeit der Versuchsperson verschmilzt sie mit der P300b oder bildet einen doppelgipfligen Komplex. Die P300a-Welle stellt ein elektrophysikalisches Korrelat einer mehr unwillkürlichen Orientierungsreaktion dar.

Als ein Beispiel des klinischen Einsatzes sei die Untersuchung von Schmidt *et al.* (2000) genannt. Dieser untersuchte die Latenz der P300 in einer prospektiven Studie bei Kindern mit neu diagnostizierter Epilepsie vor und nach antikonvulsiver Therapie zu einer Kontrollgruppe gesunder etwa gleichaltriger Kinder.

2.3.2. N100 (Synonyme N1, Nd, Verarbeitungsnegativität)

Als Korrelat der „Orientierungsreaktion“ gilt die N100, die als negative Welle mit einer Latenz zwischen 90 und 200 ms nach Reizbeginn auftritt und durch jeden neuartigen oder unerwarteten Reiz ausgelöst wird. Dabei ist gleichgültig ob der Reiz beachtet oder nicht beachtet wird. Die Wiederholung desselben Reizes führt rasch zu einer Amplitudenabnahme bis hin zum völligen Verschwinden der Welle, d.h. die Welle „habituiert“.

Im klassischen Paradigma werden dem Probanden Sequenzen von Tönen unterschiedlicher Frequenz im linken und rechten Ohr dargeboten. Zehn Prozent der einem Ohr dargebotenen Töne weichen geringfügig von der Frequenz der Standardtöne ab. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die Töne abweichender Frequenz in einem Ohr zu zählen. Im Zeitbereich um 100 ms lösen die zu beachtenden Reize eine stärkere Negativierung aus als die nicht zu beachtenden Reize (Hillyard und Hansen 1986).

Es wird angenommen, dass die psychophysiologische Grundlage der Orientierungsreaktion der Vergleich neu eintreffender Reize mit früher gespeicherten Reizmerkmalen ist (Sokoloy 1998). Verfügt der Proband noch nicht über eine passende neuronale Repräsentation des neu eintreffenden Reizes, wird eine Orientierungsreaktion ausgelöst. Da Reizwiederholung zu einer neuronalen Repräsentation führt, nimmt die Orientierungsreaktion ab, sie habituiert.

In der Abbildung 10 ist die Habituation der auditorisch ausgelösten N1 (N100) im Verlauf eines Experiments dargestellt. Nach 3 s erfolgte ein akustischer Reiz, der mit einer Latenz von 100 ms eine N1 auslöst. Es erfolgte eine getrennte Mittelung der Durchläufe 1-20 (obere Kurve), 21-40 (mittlere) und 41-60 (untere). Es kommt zu einer deutlichen Habituation mit Abnahme der Amplitude von N1 im Verlauf des Experiments.

Die gepunkteten Linien zeigen die nahezu identischen Resultate bei gleichem Probanden nach Wiederholung des Experiments am darauf folgenden Tag.

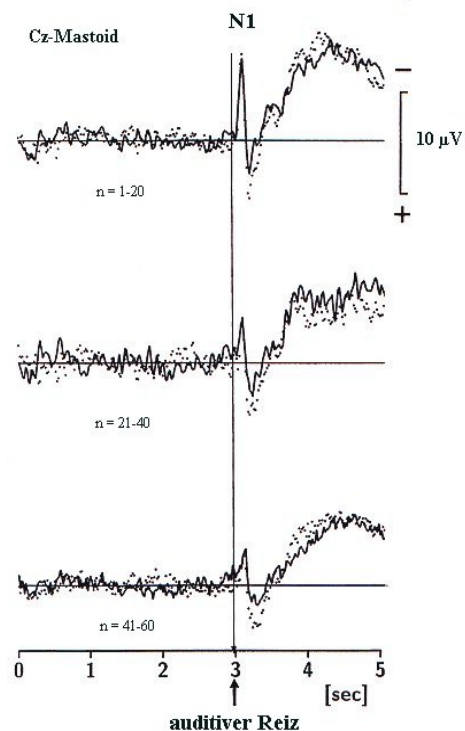


Abb. 10: Habituation der N1 (N100)
n: Anzahl der Reize (Stöhr 1996)

2.3.3. N2a (Synonyme N200, MMN = “mismatch-negativity”)

Eine als N2a bezeichnete Welle entsteht, wenn in einer raschen Folge gleichförmiger auditiver Reize, ein in Tonhöhe, Frequenz oder Dauer abweichender Reiz auftritt. Die N2a spiegelt einen passiven Diskriminationsprozeß wieder und tritt unabhängig davon auf, ob der Reiz beachtet wird oder nicht. Der Effekt tritt besonders deutlich auf, wenn die Probanden nicht auf die Reize achten.

Aufgrund des Auslösemodus wird die N2a auch "mismatch-negativity" (MMN) genannt (Näätänen 1990). Es wird angenommen, dass sich in der MMN die automatische Entdeckung physikalischer Abweichungen von Reizfolgen widerspiegelt (Näätänen 1992). Danach würde sie einer automatischen, vorbewussten kortikalen Verarbeitungsstufe entsprechen. In der Komaforschung könnte die MMN von Nutzen sein (Rendtorff-Wagner 1997).

Nach magnetoenzephalographischen Studien finden sich die Generatorstrukturen der N2a in den primären und sekundären sensorischen Areae und im Frontalkortex. Der Beitrag des Frontalkortex wird dabei als Orientierungsreaktion auf die seltenen Reize interpretiert.

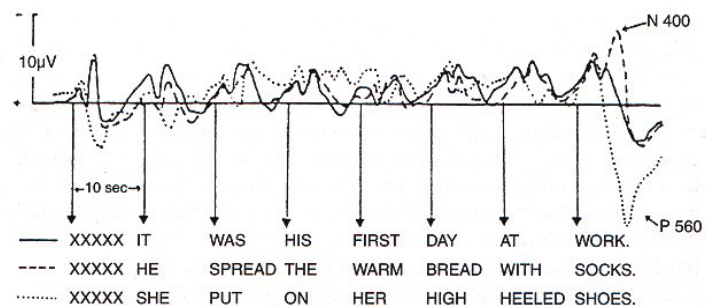
Je nach Auslösemodus unterscheidet man weitere Wellen (N2b und N2c). Die N2b entspricht einem aktiven Diskriminationsprozess, weist eine etwas längere Latenz auf. Der Unterschied zur N2a besteht darin, dass die Probanden die Aufmerksamkeit auf die seltenen, abweichenden Reize richten müssen. In der Regel folgt auf die N2b dann die oben besprochene positive Auslenkung P300. Man nimmt an, dass der N2b-P300-Komplex durch einen aktiven Kategorisierungsprozess als Voraussetzung für eine bewusste Verarbeitung und angemessene Reaktion auf die Reize ausgelöst wird.

Die N2c entsteht, wenn die Probanden die Aufgabe erhalten, unterschiedliche Reize in 2 Kategorien einzuteilen. Die N2c setzt sich wahrscheinlich aus mehreren Komponenten zusammen, die durch Reizeinspeicherung, Gedächtnisabruf und Kategorisierung erzeugt werden (Näätänen 1992).

2.2.4. N400 (Semantische Verletzungen)

Das Potential N400 entsteht als Reaktion auf semantische Verletzungen und wurde erstmals 1980 beschrieben. Die klassische Auslösesituation für die N400-Komponente ist die Präsentation von Sätzen, die durch ein semantisch unpassendes Wort abgeschlossen wurden. Als klassisches Beispiel wurde im Experiment der Satz "Er bestrich das warme Brot mit *Socken*" visuell präsentiert. Für das semantisch unpassende Wort wird im Vergleich zu den passenden Satzabschlüssen eine Negativität mit zentro-parietalem Maximum und einer Gipfellatenz von 400 ms erhalten, die von den Erstbeschreibern N400 genannt wurde (Kutas und Hillyard 1980).

Abb. 11: Das klassische N400 Paradigma. Ein semantisch unsinniger Satz (gestrichelte Linie) erzeugt eine deutliche N400-Welle (Stöhr 1996).



Weitere Studien zeigten, dass auch eine N400 entsteht, wenn die Worte semantisch zwar korrekt, aber im Sinnzusammenhang unerwartet auftraten (z.B. Er bestrich das warme Brot mit *Kaviar* statt Butter). Je stärker ein Wort von der durch den Satz- oder Wortkontext gebahnten Erwartung abweicht, desto größer ist die Amplitude der N400. Dies führte zur der Schlussfolgerung, dass die N400 eher den Grad der Verletzung semantischer Erwartung als die semantische Inkongruenz an sich widerspiegeln (Kutas *et al.*, 1984). Auch eine Verletzung grammatikalischer Erwartung, etwa bei falscher Konjugation (Ich gehe nach Haus und *schläft*) erzeugt eine N400. Dieser Effekt hängt von der Muttersprache ab und scheint im Deutschen stärker ausgeprägt zu sein als im Englischen (Münter *et al.*, 1990).

Die N400 ist wahrscheinlich nicht für sprachlich-kognitive Prozesse spezifisch, sondern spiegelt den Aufbau und die Verletzung von Erwartung wider. Auch durch Musikreize mit Abwandlung bekannter Melodien und Störung melodischer Erwartung konnten N400-ähnliche Wellen erzeugt werden (Besson *et al.*, 1994).

Ein Überblick über die verschiedenen Faktoren, die die N400 beeinflussen, wie biologische (Alter, Händigkeit etc.) und kognitiven Funktionen, findet sich bei Kutas und Kluender (1994).

2.4. Langsame Potentiale

Langsame Potentiale gelten als Indikatoren kortikaler Aktivierung vor und während komplexer Informationsverarbeitungsprozesse. Sie gehören im engeren Sinn nicht zu den Ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) und haben bislang kaum Anwendung in der Klinik gefunden.

Langsame Potentiale werden häufig synonym als slow-waves oder Gleichspannungs-(DC)-Potentiale bezeichnet. Sie haben eine zeitliche Ausdehnung von mehreren hundert Millisekunden bis zu einigen Sekunden. Ihr Erscheinungsbild ist rampen- und plateauförmig. Sie besitzen keine klare Gipfelstruktur wie die vorbeschriebenen EKP-Komponenten.

Langsame Potentiale entstehen wie die EKP durch synaptische Aktivität kortikaler Pyramidenzellen und ihrer Dendriten. Gruppiertes und synchroner afferenter Zufluss zu den Dendritenbäumen kortikaler Pyramidenzellen führt als kortikale Aktivierung zu eher flächennegativen Feldpotentialen, die mit geeigneten Elektroden und Verstärkersystemen abgeleitet werden können. Für ihre Ableitung werden Gleichspannungsverstärker (DC-Verstärker) oder zumindest Verstärker mit Zeitkonstanten von 5-10 s benötigt. Langsame Potentiale sind in noch stärkerem Maß als die EKP durch Elektrodenpolarisationen, Schwitzen und Augenbewegungen störanfällig. Neben optimalen Ableitbedingungen, die häufig nur durch spezielle Elektrodensysteme erreicht werden können ist ein hohes Maß an Kooperationsfähigkeit der Probanden notwendig. Diese Anforderungen beschränken die klinische Anwendbarkeit erheblich (Stöhr *et al.*, 1995).

Langsame Potentiale können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

1. Aufgabenbegleitende Potentiale, die während einer meßbaren Verhaltensleistung auftreten.
2. Antizipatorische Potentiale, die vor einer meßbaren Verhaltensleistung entstehen:
 - Kontingente negative Variation (CNV)
 - Bereitschaftspotential (BP).

Antizipatorisch bedeutet „etwas vorwegnehmend“, d.h. ein Verhalten, das eine auszuführende Handlung bereits in Gedanken vorwegnimmt.

2.4.1. Aufgabenbegleitende Potentiale

Jede über mehrere Sekunden anhaltende geistige Tätigkeit erzeugt oberflächennegative Potentialverschiebungen, die als DC-Potentiale (DC-shifts) bezeichnet werden. Derartige aufgabenbegleitende langsame Potentiale weisen eine aufgabenspezifische topographische Verteilung auf. Durch hochauflösende Ableitsysteme mit 32 oder 64 Elektroden wird so die Erstellung einer recht genauen funktionellen Großhirntopographie ermöglicht. Gegenüber anderen funktionellen Bildgebungsmethoden wie z.B. der Positronen-Emissions-Tomographie und der funktionellen Kernspintomographie besitzen die elektrophysiologischen Methoden eine bessere zeitliche Auflösung.

Die Abbildung 12 zeigt eine topographische Darstellung von DC-Potentialen, die während einer Sprachaufgabe mit mentaler Suche von Synonymen zu visuell präsentierten Substantiven (dünne Kurven) und während mentaler Würfelrotation (fette Kurven) abgeleitet wurden. Man erkennt deutlich, dass die Sprachaufgabe zu einer Aktivierung über dem linken fronto-temporalen Kortex führt, während die visuell-räumliche Aufgabe eine bilaterale parietale Aktivierung erzeugt.

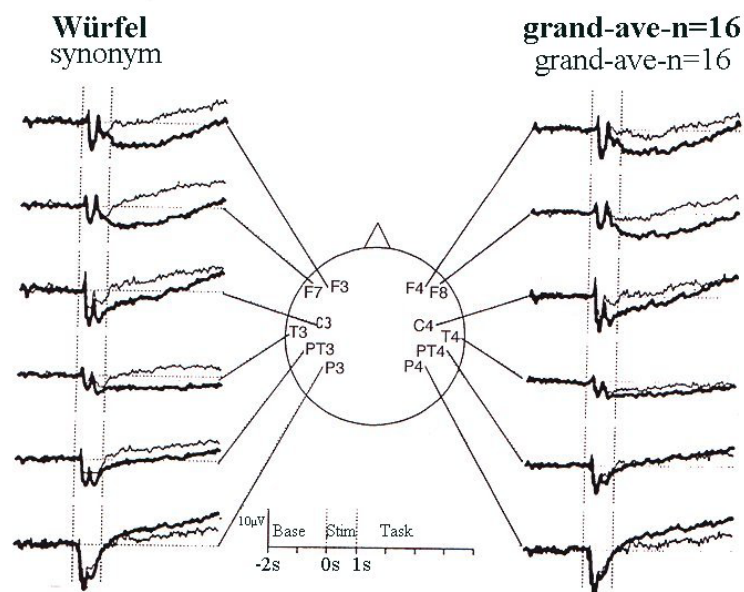


Abb. 12: Topographische Verteilung von DC-Potentialen während mentaler Würfelrotation (fette Linien) und mentaler Suche von Synonymen (dünne Linien). Grand average über 16 Probanden (Stöhr 1996)

Derartige aufgabenspezifische Aktivierungsmuster können bei Musikverarbeitung (Altenmüller 1986; Beisteiner *et al.* 1992), bei Bewegungssehen (Patzwahl *et al.*, 1994) und bei anderen komplexen Informationsverarbeitungsprozessen abgeleitet werden (Altenmüller 1993).

2.4.2. Das Bereitschaftspotential (BP)

Das erstmals von Kornhuber und Deecke (1964) beschriebene Bereitschaftspotential entsteht vor selbst initiierten Bewegungen und hat sein Maximum auf der kontralateralen Hemisphäre. Es handelt sich um eine rampenartige langsame negative Potentialverschiebung, die sich in mehrere Unterkomponenten zerlegen lässt.

Die Abbildung 13 zeigt ein über der linkshemisphärischen Handregion (Elektrodenposition CI) abgeleitetes Bereitschaftspotential vor einer Flexions-Extensionsbewegung des rechten Zeigefingers. Die erste flach steigende Phase mit bilateral symmetrischer Ausprägung (eigentliches BP bis 0,5 ms vor der Bewegung) wird mit einer Aktivierung des supplementär-motorischen Kortex, in Verbindung gebracht. Die steile negative Auslenkung (NS = „negative slope“) ab ca. 500 ms vor Bewegungsbeginn soll die Aktivität der primär motorischen Rinde und der somatosensiblen Rinde widerspiegeln, die letzte steile Spitze um den Bewegungsbeginn (MP = „motor potential“) schließlich soll der Aktivität der motorischen Pyramidenzellen entsprechen. Die Amplitude und das Potentialverteilungsmuster des Bereitschaftspotentials hängen von der Art der Bewegung und von der bewegten Muskelgruppe, aber auch von psychologischen Faktoren ab. Folgte beispielsweise auf die selbstinitiierte Bewegung jedes Mal ein schmerzhafter Stromstoß, so war die Amplitude des BP im Vergleich zu einer neutralen Versuchsbedingung vierfach höher (Elbert *et al.*, 1994).

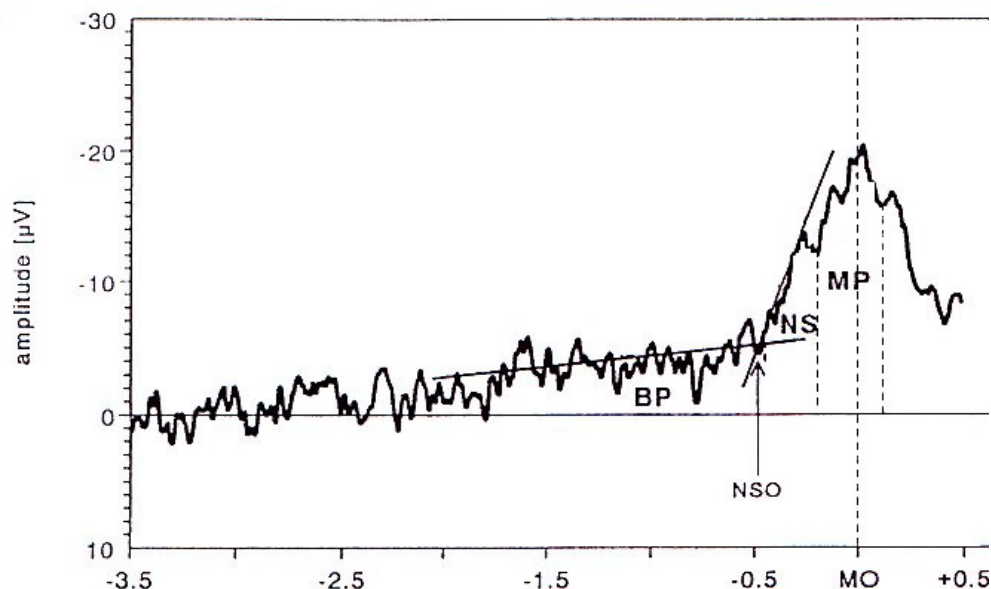


Abb. 13: Bereitschaftspotential (BP) mit Beginn etwas 1,8s vor der Bewegung als flacher Anstieg, dann steiler Anstieg 0,5s vor der Bewegung (NS=„negative slope“); MP „motor potential“ (Stöhr 1995)

2.4.3. Die kontingente negative Variation (CNV)

Bei der kontingenten negativen Variation (engl. contingent negative variation, kurz: CNV) handelt es sich um eine ausgedehnte, langsame Negativierung der Hirnoberfläche, die durch eine Vorwarnung auf die folgende Reaktion, zum Beispiel den in psychologischen Experimenten häufig verwendeten Warnreiz, ausgelöst wird. Der imperative Reiz, der die Reaktion auslöst und in zeitlich fester Beziehung dem Warnreiz folgt, beendet die CNV schlagartig. Dementsprechend wird die CNV in der englischsprachigen Literatur auch als expectancy wave (Erwartungswelle) bezeichnet. Der imperative Reiz kann eine motorische Reaktion oder eine Wahrnehmungsleistung erfordern. Die CNV wurde zuerst von Walter *et al.* (1964) für auditive Reize beschrieben.

Die CNV kann in mehrere sich überlappende Komponenten mit unterschiedlicher funktioneller Bedeutung unterteilt werden. Diese Komponenten sind voneinander unabhängige und wiederholbare Abschnitte, die spezifische neurophysiologische und psychologische Prozesse exakt beschreiben. Betrachtet man die einzelnen Amplituden, so lassen sich diese beschreiben. Daraus geht jedoch nicht hervor, ob den einzelnen Wellen real unterschiedliche Prozesse zugrunde liegen, denn eine Wellenform kann auch nur eine Nachschwankung (ein s.g. „rebound“) der vorausgegangenen sein.

Zur Unterscheidung unabhängiger Komponenten der CNV, lassen sich diese über eine Principal-Component-Analyse (PCA) berechnen. Diese funktioniert analog der gebräuchlichen Faktorenanalyse in der Psychologie. In der Abbildung sind die „Principal Components“ (CNV, P300, PINV) der Antwort auf ein Zwei-Reiz-Paradigma dargestellt.

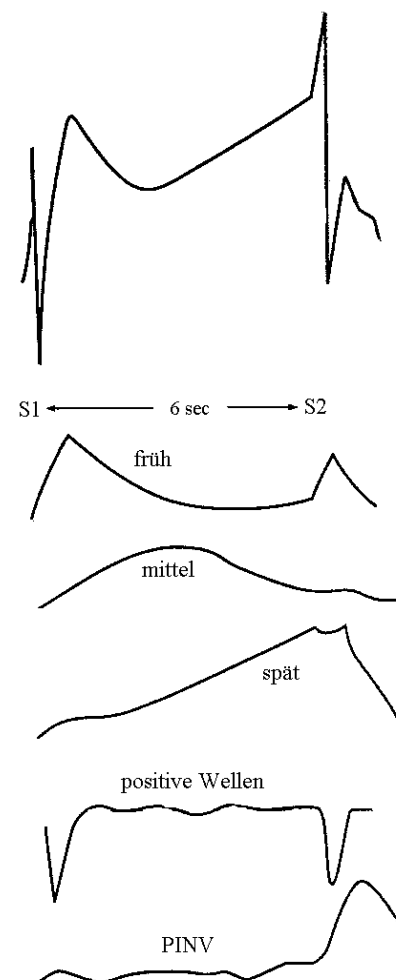


Abb.14:
Unterteilung der CNV in diverse Komponenten
(mod. nach Birbaumer, Schmidt2003)

Bei Ableitung der CNV mit vielen Elektroden von der Schädeloberfläche läßt sich der elektrische Ursprung einer bestimmten Komponente berechnen. Die Verteilung, Phasen und Polarisationsvariationen der Potentiale geben bei Berücksichtigung der Windungen und Täler der Hirnrinde Informationen über den Ursprung in einem bestimmten Verarbeitungszentrum.

Bei der CNV werden insbesondere eine „frühe“ und eine „späte“ Komponente unterschieden. Der auf den Warnreiz folgende erste „frühe“ Anteil der CNV gilt als Ausdruck einer Orientierungsreaktion (orienting response = O wave) mit gleichbleibend maximaler Amplitude bilateral frontozentral, unabhängig von der erwarteten Aufgabe. Er repräsentiert die vom Warnreiz S1 ausgelöste Erwartung. Im Gegensatz dazu weist der zweite „späte“ Anteil der CNV unmittelbar vor dem imperativen Reiz eine aufgabenspezifische Topographie auf und repräsentiert die Vorbereitung der Reaktion (expectation wave = E wave) auf den indikativen Reiz S2 (Birbaumer, Schmidt, 1996, Osselson, 1995).

Es werden die Hirnregionen aktiviert, die an der Verarbeitung der durch den imperativen Reiz geforderten Aufgabe beteiligt sind. Eine derartige antizipatorische Aktivierung umschriebener Bereiche der Hirnrinde ermöglicht eine schnellere und effizientere Verarbeitung (Birbaumer *et al.*, 1981, Rocktroh 1989).

Die in der Abbildung 14 ebenfalls dargestellte Komponente PINV (post imperative negative Variation) tritt auf, wenn eine Erwartung verletzt wurde, z.B. wenn sich der Tonreiz S2 nicht durch Knopfdruck beenden lässt. Dies entspricht einer Neuorientierung bei unerwarteten Reizen.

Die Komponenten entspringen verschiedenen Hirnregionen und stellen unterschiedliche Verarbeitungsprozesse dar. Die erste, „frühe“ Komponente kommt aus dem präfrontalen Kortex. So fanden Oishi und Mochizuki (1998) bei Untersuchungen eine signifikante Korrelation mit der „frühen“ Komponente der CNV und dem Blutfluss im frontalem Kortex.

Die „späte“ Komponente dominiert dagegen in den jeweiligen Hirnregionen, in denen der zweite Reiz verarbeitet oder die Reaktion vorbereitet wird. So findet man bei der Reaktion auf S2 mit der rechten Hand ein negatives Maximum über der linken präzentralen Windung, genauer dem motorischen Kortexareal, welches die rechte Hand repräsentiert (Birbaumer, 1996).

Weitere Untersuchungen zur Lokalisation der kortikalen Generatoren führten Hamano *et al.* (1997) durch. Sie fanden eine ungleichmässige Verteilung der CNV in der präfrontalen Area und der supplementären sensomotorischen Area (SSMA) für die „frühe“ Komponente und in der präfrontalen primär motorischen Area (MI), der primär sensorischen Area (SI), der temporalen

und okzipitalen Area und SSMA für die „späte“ Komponente. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die CNV eine Summation multipler kortikaler Potentiale ist.

Neben der Annahme, dass die „späte“ CNV-Komponente die Vorbereitung auf erforderliche Bewegung auf den Stimulus S2 widerspiegelt werden Mitwirkungen von anderen Quellen vermutet (Elbert *et al.*, 1994; Ikeda *et al.*, 1996), wie die Erwartung von S2 (Damen und Brunia, 1994; van Boxtel und Brunia, 1994), die Arbeitsspeicheraktivität (Ruchkin *et al.*, 1995; Honda *et al.*, 1996; Klein *et al.*, 1996) und die in die Aufgabe investierte Anstrengung (van Boxtel, 1994; Wascher *et al.*, 1996). Die kortikale Verteilung differenziert von der des Bereitschaftspotentials. Die „späte“ CNV ist somit nicht äquivalent dem Bereitschaftspotential und steht auch nicht allein mit einer motorischen Vorbereitung in Verbindung.

Entsprechend der Topographien auf der Schädeloberfläche und ihrer Variation durch experimentelle Faktoren unterscheidet van Boxtel (1994) nochmals drei sich überlappenden Komponenten für die späte CNV (terminal CNV).

1. eine zentrale der Bewegung vorausgehende Negativität („movement-preceding negativity“),
2. eine parietale dem Stimulus vorausgehende Negativität („stimulus-preceding negativity“)
3. und eine frontale Komponente, die einen Prozeß zur Kontrolle der Aufgabenerfüllung widerspiegelt. („reflecting a process that controls task performance“).

2.4.3.1. Elektrogenese der CNV bzw. der langsamen Potentiale

EEG-Wellen an der Schädeloberfläche stellen die summierte Aktivität aus einer Vielzahl elektrischer Prozesse dar, die in neuronalen Strukturen unter Beteiligung unterschiedlicher Transmittersysteme ablaufen. Sie sind aufgrund der zytoarchitektonischen Struktur des Neokortex geordnet. Trotz regionaler Unterschiede ist die Grundstruktur stets gleich. Die Dendriten der Pyramidenzellen liegen oben (Schicht I und II), die Zellkörper unten (Schicht III, IV und V). Weitere Zellarten (Korbzellen, Sternzellen) spielen mit Ausnahme der Gliazellen bei der Generierung der an der Kortexoberfläche messbaren Spannungsschwankungen nur eine geringe Rolle.

Die senkrechte Ausrichtung der kortikalen Module führt zu einer Stromverteilung an den Zellen, die weiter entfernt registrierbare Feldpotentiale bewirkt und sich an einer Dipolstruktur beschreiben lässt.

Eine dominierende Rolle für die Generierung der elektrischen Spannungsänderungen spielen die apikalen Dendriten und die unspezifischen Afferenzen. An den oberen apikalen Dendriten in Schicht I und II enden primär exzitatorische Fasern aus den „unspezifischen“ thalamischen Kernen sowie Kommissuren- und lange Assoziationsfasern. Die Soma und Dendriten umgebenden Gliazellen bewirken eine Verstärkung und Ausbreitung der negativen Potentiale, v.a. im DC- und Delta-Potentialbereich. Inhibitorische Potentiale, welche mehr in Somanähe zu finden sind, und Aktionspotentiale, abgesehen von den sie auslösenden EPSPs, tragen zur Genese von Feldpotentialen kaum bei.

In der Abbildung 15 ist die Erzeugung eines oberflächennegativen langsamen Hirnpotentials durch Polarisation des Kortex dargestellt. Im Bild ist das Einlaufen einer afferenten Impulssalve aus dem Thalamus oder anderen Kortexgebieten an die apikalen Dendriten dargestellt. Durch Natrium-Ionen-Einstrom entsteht an dieser Stelle ein negatives Feldpotential. Es kommt durch die vertikale Lage der Pyramidenzellen im Neokortex zur Polarisierung des Kortex. Die extrazellulären Ströme erzeugen an der Kopfhaut messbare Potentiale.

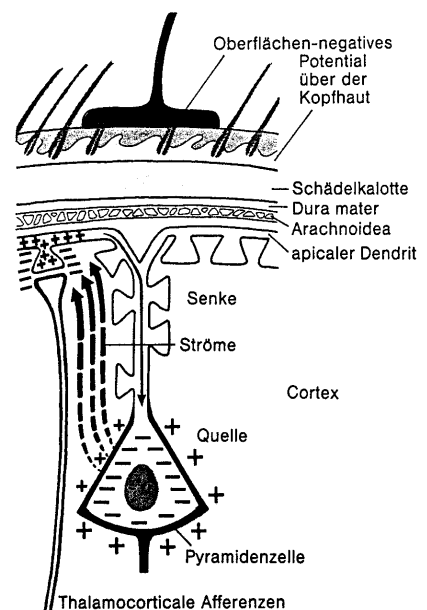


Abb. 15: Dipolstruktur
(Birbaumer, Schmidt 2003)

Negative langsame Potentiale treten immer dann auf, wenn es zu einer relativen Erhöhung der Synchronisation einlaufender tonischer Impulssalven an den apikalen Dendriten kommt. Die Negativierung wird auf kortikale cholinerge Synapsen zurückgeführt, da die Blockade mit Anticholinergika die Langsamen Potentiale reduziert. Eine Positivierung ist entweder auf Nachlassen der synchronen thalamischen Entladungsrate oder auf eine Erregung der somanahen Rindenschicht IV zurückzuführen. Die funktionelle Bedeutung der Negativierung (Depolarisation) apikaler Dendriten liegt in der Begünstigung der synaptischen Übertragung nachfolgender Potentiale und des Auslösens von Aktionspotentialen am Axonhügel. Elektrophysiologisch stellt die Negativierung einen Mobilisierungszustand des betreffenden Areals dar, während Positivierung entweder die Hemmung oder den Verbrauch (Konsumation) der Mobilisierung repräsentiert. Während der Positivierung ist die Erregbarkeit des jeweiligen Kortexareals reduziert.

Die langsamen Potentiale werden als Ausdruck der Aktivität eines „skopeutischen“ Mobilisierungssystems gesehen, das die Erregungsschwellen ausgedehnter neokortikaler Netzwerke regelt. Der Begriff „skopeutisch“ (griech.) bedeutet, dass etwas gewünscht wird oder erreicht werden soll. Die „skopeutische“ Mobilisierung besteht in der Regelung der Entladungsbereitschaft einzelner Netzwerke lokal schon vor der ankommenden Erregung bzw. die Vorbereitung auf nichtautomatische Handlungen. Die langsamen Potentiale sind somit das Resultat eines momentanen labilen Gleichgewichts zwischen der Erregungsbereitschaft (negativ) und der Hemmung dieser Bereitschaft (apikale Positivierung) oder der Konsumation der Bereitschaft (somanaher Negativierung). Eine Gegenregulation mit ca. 50-100 ms Latenz wird eingeleitet, sobald die Erregungsschwelle über ein bestimmtes Ausmaß ansteigt. Das betroffene Netzwerk wird dann auf ein „mittleres“ Erregungsniveau zurückgeregelt. Bei epileptischen Krampfanfällen versagt der Gegenregulationsmechanismus und die Erregungsschwelle (Negativierung) sinkt unkontrolliert. Die Folge sind unkontrollierte Entladungen der Pyramidenzellen (Birbaumer, Schmidt, 1996).

2.4.3.2. Einflussfaktoren auf die CNV

Es folgen einige ausgewählte Beispiele wie die CNV bei diversen Erkrankungen verändert ist bzw. welche Einflussfaktoren in Studien gefunden wurden. In der überwiegenden Zahl der Studien wurden auditive Reize als Warn- und imperative Reize verwendet.

CNV und Umweltfaktoren

In einer Unterdruckkammer wurden hypobare, hypoxische Bedingungen simuliert, wie sie in Höhen bis zu 6000 m über dem Meeresspiegel auftreten. Es zeigte sich, dass die komplette CNV (früher und später Anteil) signifikant gegenüber den Druck- und Sauerstoffbedingungen wie sie z.B. bei 0 m ü.d.M. auftreten vermindert war. Die Reaktionszeiten auf den S2 Stimulus waren verlängert. Die Ableitung der CNV könnte als Parameter für die höheren zerebralen Funktionen unter hypoxischen Bedingungen genutzt werden (Takagi und Watanabe 1999).

CNV und neurologische Erkrankungen

Es wurden die CNV-Komponenten bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen, wie Parkinson, Migräne, Chronischer Spannungskopfschmerz, Epilepsie u.a., untersucht.

Bei Migränepatienten wurde die CNV vor, während und nach Migräneattacken abgeleitet. Dabei zeigte sich in der Tendenz eine Erhöhung der Negativität der frühen CNV-Amplitude einen Tag vor der Attacke. Zwei bis drei Tage nach der Attacke waren die Amplituden normal. In den meisten Fällen wurde ein Maximum der Negativität mit Beginn der Attacke gemessen (Kropp und Gerber 1998).

In einer weiteren Untersuchung wurden Migränepatienten mit Patienten mit täglichen chronischen Kopfschmerz (chronic daily headache; CDH) und einer Kontrollgruppe gesunder Personen verglichen. Ausgewertet wurden die totale CNV, die frühe und späte Komponente der CNV und die PINV. Die Migränepatienten zeigten eine signifikant größere CNV-Amplitude der frühen und totalen CNV-Komponente im Vergleich zu den Patienten mit CDH und zur Kontrollgruppe. Die CDH-Patienten zeigten dagegen eine reduzierte Negativität der späten CNV-Komponente sowie eine betonte PINV (Siniatchkin et al. 1998).

Bei Patienten mit multiplen zerebralen Infarkten sowie Alzheimer-Patienten wurde die Beziehung zwischen regionalen zerebralem Blutfluss und CNV untersucht. Die Amplitude der frühen Komponente der CNV war in der Patientengruppe mit Demenzerkrankung signifikant

vermindert. In Bezug auf den zerebralen Blutfluss korrelierte die frühe CNV-Komponente mit dem Blutfluss im frontalen Kortex. Keine signifikante Korrelation fand sich zwischen der CNV und dem Blutfluss in anderen Hirnregionen. Die Ausprägung der CNV-Amplitude hängt danach vom Blutfluss im frontalen Kortex ab (Oishi und Moschizuki 1998).

Beim Vergleich von Epilepsiepatienten mit komplex fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung fanden sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne neurologische oder psychische Erkrankung eine kleinere Fläche der CNV und eine signifikant verminderte Amplitude (Drake *et al.* 1997).

CNV bei Kindern

Bei der Ableitung der CNV spielt die Aufmerksamkeit eine große Rolle. Walter (1966) fand bei Kindern jünger als 4 Jahre keine CNV. In weiteren Untersuchungen konnten sogar bei zwei- bis dreijährigen Kindern eine CNV abgeleitet werden, wenn sie durch das experimentelle Design entsprechend motiviert wurden (Prevec 1984). Ab dem 6.-8. Lebensjahr wurde auch unter Standardbedingungen eine CNV gefunden.

Als Pathologien sind u.a. eine Amplitudenminderung oder ein Fehlen der CNV bei Kindern mit Autismus, Infantiler Cerebralparese, Dyslexie, Hyperkinetischen Syndrom, minimaler zerebraler Dysfunktion und Lernstörungen beschrieben (Rothenberger 1987). Bei Kindern mit Anorexia nervosa im Alter von 10-15 Jahren fand sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe eine signifikante Verminderung der frühen und späten CNV-Amplituden. Es wird angenommen, dass die Reduktion der CNV beeinträchtigte kognitive Prozesse darstellt, die wiederum das geminderte Appetitverhalten widerspiegeln (Totigoe 1999).

3. Methodik und statistische Auswertung

3.1. Studienprotokoll

Es wurden Untersuchungen an einem im eigenen Labor erstellten Olfaktometer durchgeführt. Die Messapparatur befand sich in einem elektrisch geschirmten, gut gelüfteten Raum. Es wurden Duft- bzw. Wasserdampfimpulse in beide Nasenöffnungen geleitet. Die Ableitung des EEG-Signals erfolgte über einen Kanal (CZ – Mastoid). Die Auswertung erfolgte visuell für die olfaktorisch evozierten Potentiale (OEP) sowie für die kontingente negative Variation (CNV) durch zwei geübte Befunder.

Als Probandenstichprobe wurden 26 gesunde Probanden mit normalem Riechsinn ausgewählt. Ausschlusskriterien waren Riechstörungen jeglicher Art, z.B. durch Trauma, Obstruktion der Atemwege, Rauchen, Rhinitis allergica oder andere allergische Erkrankungen mit Beeinträchtigung des Geruchssinns. Die vorgenannten Kriterien wurden in der Anamneseerhebung erfragt, der Geruchssinns über einen subjektiven Riechtest geprüft sowie eine Obstruktion der Atemwege durch eine Rhinomanometrie ausgeschlossen. Um Einflussfaktoren des Alters weitgehend auszuschließen wurden in die Auswertung der Stichprobe Probanden zwischen 19 und 31 Jahren aufgenommen. Für die Untersuchung pro Proband wurde die Dauer von einer Stunde veranschlagt.

Mit der Studie wurde nach Einholung eines Votums der Ethikkommission der Humboldt-Universität zu Berlin entsprechend der Deklaration von Helsinki (1983) begonnen.

Nach eingehenden Voruntersuchungen an der im folgenden beschriebenen Messapparatur wurden an die Untersuchung folgende wesentlichen Fragestellungen gestellt:

1 Gibt es Unterschiede in den CNV-Amplituden im Vergleich eines Duftstoffes als imperativen Reiz zu einem Leerreiz (CNV1= „direkte CNV“) oder mit zwei differenten Duftstoffen, wobei ein Duftstoff den imperativen Reiz darstellt (CNV2= „selektive CNV“)?

Diese Hauptfragestellung wird in den folgenden Abschnitten der statistischen Auswertung und in der Diskussion beantwortet.

2 Gibt es geschlechtspezifische Unterschiede der CNV-Amplituden für die „direkte CNV“ und/oder die „selektive CNV“?

Diese Frage wird im Abschnitt 5.1.4. und in der Diskussion beantwortet.

3 Wie verhält sich die Auswertbarkeit der olfaktorisch evozierten Potentiale zu der Ableitbarkeit der kontingenten negativen Variation?

4 Welche Methode eignet sich am besten für die jeweilige Fragestellung in Bezug auf eine Riechstörung?

Die Fragestellungen 3 und 4 können auf Grund der Untersuchungen nur subjektiv beurteilt werden. Da die Untersuchungen an gesunden, normal riechenden Probanden durchgeführt wurden wird in der Diskussion über die Anwendung der „selektiven“/„direkten“ CNV-Methodik bei Patienten mit Riechstörungen eingegangen.

3.1.1. Statistische Vorüberlegungen

Forschungshypothese

Als gerichtete Hypothese H_A wurden Unterschiede der CNV-Amplituden bei der Differenzierung eines Duftstoffes im Kontrast zu einem weiteren Duftstoff und einem Leerreiz („selektive“ $CNV = CNV_2$) als bei der Erkennung eines Duftstoffes im Vergleich zum Leerreiz angenommen („direkte“ $CNV = CNV_1$).

Als Nullhypothese H_0 ergibt sich daraus, dass die CNV-Amplituden der „direkten“ und der „selektiven“ CNV keine Unterschiede aufweisen.

H_A : Unterschied. $\mu_1 \neq \mu_2$, $CNV_1 \neq CNV_2$

H_0 : Kein Unterschied. $\mu_1 = \mu_2$, $CNV_1 = CNV_2$

Als Studientyp wurde das klinische Experiment durch Messungen an Normalpersonen mit einem Impulsolfaktometer gewählt.

3.1.2. Methodik

Als Basisausstattung diente ein Impulsolfaktometer, welches in beide Nasenhälften bei jedem spontanen Atembeginn (Atemtrigger) einen von vier wählbaren Duft- bzw. Wasserdampfimpulsen liefert. Die Dauer der Reizimpulse beträgt jeweils 160 ms. Die Reizimpulse sind nach 0,5 s stossfrei in einen temperierten und befeuchteten Frischluftstrom eingebettet, der noch 2,5 s anhält. Die Strömungszeit bis zur Nase beträgt 150 ms. Das Schaltgeräusch der Magnetventile wird über Kopfhörer mit Rauschen von 70 dB SPL maskiert. Nach einem auswählbaren Duftreiz erfolgt nach 1,5 s ein akustischer Zweitreiz (500 Hz, 70 dB HL) über den gleichen Kopfhörer. Dieser Ton soll vom Probanden durch Knopfdruck beendet werden, um die Aufmerksamkeit zu steigern.

Modalität

Zwei-Stimulus-Diskriminationsparadigma

Reizparameter

Warnreiz	Duft eingebettet in Trägerluftstrom (Temperatur 31,3-34,2 °C, relative Luftfeuchte 60-80 %)
Dauer	160 ms
Imperativer Reiz	Ton 500 Hz, 70 dB 1,5 s nach Warnreiz
Interstimulus-Intervall	Atemfrequenz des Probanden (Triggerung), jedoch mind. 5 s

Ableitebedingungen

Position	liegend
Augen	geschlossen
Verhaltenskontrolle	Knopfdruck durch Zeigefinger der dominanten Hand führt zum Ausschalten des Tones, Kontrolle über Reaktions-Histogramm

Ableiteparameter

Elektrodenposition	Cz (Vertex) entsprechend dem internationalen 10/20 System
Elektrodenmaterial	Silber/Silberchlorid
Referenz	Mastoiidelektrode
Erdung	keine
Artefaktkontrolle	Amplitudengrenzwert
obere Grenzfrequenz	15 Hz
Zeitkonstante	2,5 s
Länge der Einzelsweeps	2500 ms, 50 ms Baseline vor Duftpotential und 750 ms nach Ton
Mittelungsschritte	jew. 30 Zielreize (Duft 1; 2 oder Leereiz) in zufälligem Wechsel

Tabelle 1: Reiz und Ableitparameter für die klinische CNV-Untersuchung bei OEP

Kritische Reizparameter

Als abhängige Variable wurden die CNV-Amplituden gemessen. Als unabhängige Variablen wurden Einflüsse der Duftdifferenzierung durch mögliche Störgrößen auf die CNV-Amplituden, wie Alter der Probanden, Konzentration des einzelnen auf das Experiment, tageszeitliche Schwankungen, Geschlecht, Wachheit u.a. angenommen.

Da die Messungen jeweils am gleichen Tag innerhalb einer Stunde am jeweiligen Probanden erfolgten, können diese weitgehend vernachlässigt werden. Berücksichtigt werden müssen sie jedoch im Vergleich der CNV-Amplituden der Probanden untereinander.

Kritische Ableitparameter

Für die CNV-Ableitung ist vor allem die Wahl der Verstärker-Zeitkonstanten von Bedeutung. Die Zeitkonstante darf nicht zu lang sein, da eine körperliche Unruhe der Probanden zu Spannungsverlagerungen führt, welche die Artefaktgrenzen überschreitet. Eine kurze Zeitkonstante kann die CNV nicht aufrechterhalten (siehe Seite 42: Verstärker und Digitalisierung). Die Ableitungen zeigen, dass der gewählte Wert von 2,5 s einen guten Kompromiss darstellt.

Kritische Probandenparameter

Amplitude und Latenz der CNV werden von 5 Probandenparametern wesentlich beeinflusst:

- vom Grad der Aufmerksamkeitszuwendung auf die Duftreize,
- von der Schwierigkeit, den Duftreiz zu erkennen,
- vom Alter des Probanden,
- von der Atmung,
- sowie von Augenbewegungen des Probanden.

Interstimulusintervall (ISI)

Der zeitliche Abstand zwischen der Auslösung des nächsten Duft- bzw. Leerreizes war abhängig von der Atemfrequenz des Probanden, jedoch wurde eine Zeit von mindestens 5 s bis zur nächsten Auslösemöglichkeit vorgegeben. Bei normaler Atemfrequenz von 10-12 Atemzüge pro Minute ergeben sich ein Interstimulusintervall (ISI) von etwa 5-6 s.

Einfluss von Aufmerksamkeit und Vigilanz

Um eine CNV zu erhalten, muss der Proband wach sein und die Aufmerksamkeit auf die indikativen und imperativen Reize richten können. Abnahme der Vigilanz und Unaufmerksamkeit führen zu einer Abnahme der Amplitude der CNV.

Danach sollte bei der klinischen Anwendung das Verhalten der Patienten möglichst genau miterfasst werden. Nur so können unspezifische Effekte, die durch Fluktuationen von Aufmerksamkeit und Vigilanz bedingt sind von spezifischen Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung abgegrenzt werden. Eine objektive Kontrolle war über die Erfassung der Reaktionszeiten in einem Reaktionshistogramm gegeben. Die Zeit der Betätigung des Tasters, der unverzüglich nach Hören des Tones mit der dominanten Hand zum Ausschalten des Tones führte, wurde aufgezeichnet und ausgewertet. Der Proband wurde während der gesamten Messdauer durch ein Sichtfenster beobachtet.

Die allgemeinen Ableitbedingungen für die Ableitung der CNV, z.B. die Probanden in einem ruhigen Raum vor Ablenkung zu schützen, werden im folgenden genauer erläutert.

Einfluss der Aufgabenschwierigkeit

Die Schwierigkeit der Dufterkennung (z.B. durch verminderte Duftkonzentration, Hyposmie) führt i.d.R. zu einer Erhöhung der CNV-Amplitude und wurde in der Arbeit von Auffermann (1993) eingehend untersucht.

Da zu den Messungen nur Personen mit gesunden Riechvermögen zugelassen wurden, konnten Erhöhungen der CNV-Amplitude durch erschwerte Dufterkennung, wie sie z.B. bei Hyposmiepatienten zu erwarten sind, ausgeschlossen werden. Nicht erfasst werden konnten interindividuelle Unterschiede der Probanden, Riechreize wahrzunehmen.

Alter

Um den Einfluss des Alters auf die CNV-Amplituden weitgehend auszuschalten wurden Probanden einer möglichst homogenen Altersgruppe ausgewählt. Der Altersdurchschnitt der untersuchten Probanden betrug 26,8 Jahre, der Median lag bei 27 Jahre. Die jüngsten Patienten waren 19, die ältesten 31 Jahre alt (Altersverteilung: Abb. 16).

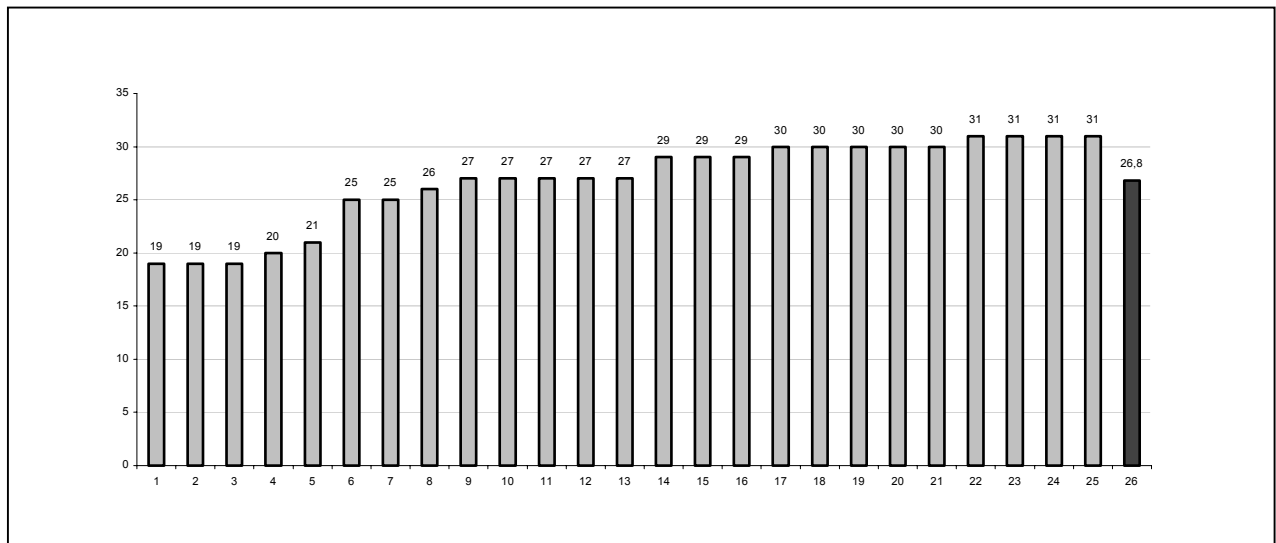


Abb. 16: Altersverteilung der Messreihe „selektive“/„direkte“ CNV Alters-Ø schwarz: 26,8 Jahre

Geschlecht

In der Untersuchung wurde eine Gleichverteilung hinsichtlich der Geschlechtsverteilung angestrebt, um Aussagen über eventuelle Differenzen der CNV-Amplituden in Bezug auf das Geschlecht treffen zu können.

Andere Probandenparameter

Die Bedeutung, welche die Zielreize für die Probanden haben, beeinflusst die Amplitude der CNV. Dabei können emotionale Faktoren (Ängstlichkeit, innere Unruhe durch die Dauer der Messung) und Randbedingungen der Ableitung eine große Rolle spielen. In der eingehenden Vorbereitung des Probanden auf die Untersuchung und der Wahl kurzer Interstimulusintervalle (Triggerung entsprechend der Atemfrequenz) wurde die Dauer einer Messung möglichst kurz gehalten und betrug im allgemeinen bei 90 Reizen mit Triggerung nach jedem erstem bzw. zweitem Atemzug bei normaler Atemfrequenz (Ø 1,5 Duftreize pro Atemzug) bei einem ISI von mindestens 5 s etwa 12 bis 15 min., bei der 1. Messung ohne CNV mit 60 Reizen etwa 6 bis 10 min.. Zwischen den einzelnen Serien wurde eine Erholungspause von mindestens fünf Minuten gegeben.

Allgemeine Ableitbedingungen

Eine qualitativ befriedigende Ableitung kann nur in einem ruhigen, klimatisierten Raum bei entspannter Atmosphäre entstehen. Die Patienten sollten bequem sitzen oder liegen. Auch die notwendigen Verhaltensregeln zur Vermeidung von Artefakteinstreuungen durch Augenbewegungen oder durch Sprechen sollten ausführlich erläutert werden. Vom Geschick des Untersuchers hängt es ab, den Probanden zur notwendigen Kooperation zu motivieren, ohne ihn dabei unter psychischen Druck zu setzen.

Ableitung

Abgeleitet wurde mit einer Ein-Kanal-Ableitung (unipolare Ableitung) mit der Elektrodenposition Cz (Vertex) entsprechend dem internationalem 10/20-System. Als Referenzelektrode wurde eine Elektrode über dem Mastoid verwendet.

Eine optimale Ableitqualität erhält man bei Verwendung von Silber-Silberchloridelektroden. Um den Übergangswiderstand auf weniger als 5 k Ω , zu senken, wurde die Kopfhaut unter den Elektroden vorher entfettet und aufgeraut.

Verstärker und Digitalisierung

Voraussetzung zur Registrierung der CNV sind Verstärker mit ausreichend niedriger unterer Grenzfrequenz, d.h. mit langer Zeitkonstante. Für die Praxis gilt als Faustregel, dass die Zeitkonstante mindestens 2,5 bis 3 mal so lang sein sollte wie die Latenz des interessierenden Potentials. Für die CNV mit Latenzen zwischen und 400 ms und 600 ms ergibt dies eine Zeitkonstante von 1,5-2 s. Die obere Grenzfrequenz betrug 15 Hz.

Die Digitalisierungsepoche sollte eine 50-100 ms lange "Baseline" vor dem Reiz und mindestens 750 ms nach dem Reiz einschließen. Die Einlesefrequenz muss zum Ausschluss von Aliasing-Effekten mindestens das 3-fache der oberen Grenzfrequenz der Verstärker betragen. Ist dies nicht gewährleistet, müssen Anti-Aliasing-Filter zum Einsatz kommen. Um eine rauscharme Darstellung der CNV zu erhalten, genügen in der Regel 30 Mittelungen der den Reizen folgenden EEG-Abschnitte.

4. Vorüberlegungen zur Durchführung der Messungen

4.1. Artefakte

Artefakte entstehen durch Muskelaktivierung, z.B. motorische Unruhe, Atemtechnik, Anspannung der Nackenmuskulatur, Schlucken, Kauen oder Augenbewegungen. Des Weiteren können auch Störungen als Elektrodenartefakte durch Schwitzen oder durch Einstreuungen von Wechselstrom bei zu hohen Übergangswiderständen auftreten. Letztere lassen sich jedoch durch korrekte Elektrodenanlage, Vorbereitung der Haut und weitere Maßnahmen verhindern.

Muskelartefakte durch Schlucken, Kauen o.ä., die in zeitlich unabhängiger Folge zur Reizsetzung auftreten, wurden in der jeweils auftretenden EEG-Abschnitte bei starker Ausprägung durch Amplitudenüberprüfung erkannt und nicht gewertet. Kleinere Artefakte stören nach der Mittelung der jeweils 30 EEG-Abschnitte die Auswertung kaum, da sie sich durch ihre zur Reizsetzung zeitlich unabhängige Folge nicht aufsummieren.

Artefakte durch Augenbewegungen, sog. Bulbusartefakte, werden in der Regel durch ein parallel abgeleitetes EOG erkannt. Zur Verminderung der Augenbewegungen wird bei geöffneten Augen abgeleitet und die Probanden sind angewiesen einen Punkt im Raum zu fixieren. Eine Möglichkeit ist es eine kleine Leuchtdiode zu fixieren. Andere Untersucher nutzten Diaprojektionen, um Bulbusartefakte auszuschalten. Auch eine gleich bleibende Vigilanz während der länger dauernden Untersuchungen in der objektiven Olfaktometrie, v.a. bei langen Interstimuluszeiten wird gefordert. Welge-Lüssen et al.(1999) nutzen bei der Ableitung olfaktorisch und chematosensorisch evozierter Potenziale zur Aufrechterhaltung eines gleich bleibenden Vigilanzniveaus ein einfaches Videospiel. Bei der in dieser Arbeit im Vordergrund stehenden Ableitung der CNV ist jedoch die Aufmerksamkeit des Probanden auf die Duftreize gefordert.

Die Auswertung des Rechners beinhaltet eine automatische Artefaktkontrolle, die Messkurven mit ausgeprägten Artefakten bei Überschreitung einer festgelegten Amplitude (Schwellenwert) von der Mittelwertbildung ausschliesst.

4.1.1. Artefakte durch Atemtechnik

Die Reizung erfolgt durch die stoßfreie Einbettung eines Riechimpulses in einen Trägerluftstrom. Die andauernde Zuführung dieses Luftstroms (bei Mundatmung) ist für den Probanden sehr unangenehm, so dass die durch die Atmung des Probanden getriggerte Zufuhr

von kürzeren Luftblocks geeigneter erscheint. Deren Beginn kann aber ein Erwartungspotential hervorrufen, das dem OEP störend überlagert ist.

Bei den OEP-Messungen ohne CNV-Methode traten selten artefaktüberlagerte Verläufe auf. In Vorversuchen wurden Leerlaufmessungen, d.h. Messungen ohne Duftreize, mit verschiedenen Atemtechniken (Nasenatmung mit und ohne Triggerung in der Einatmungsphase, Mundatmung mit und ohne Verschluss des Gaumensegels) durchgeführt. Diese zeigten von der Atemtechnik abhängige Kurvenverläufe. Da diese Veränderungen über den Messablauf der insgesamt 90 Messungen einer Untersuchung bei gleichmäßiger ruhiger Atmung des Probanden konstant waren störten sie die Auswertung nicht. Die über den gesamten Ablauf gleichmäßigen Störungen der Atmung mittelten sich durch die Auswertung der Differenzen heraus (Abb. 17).

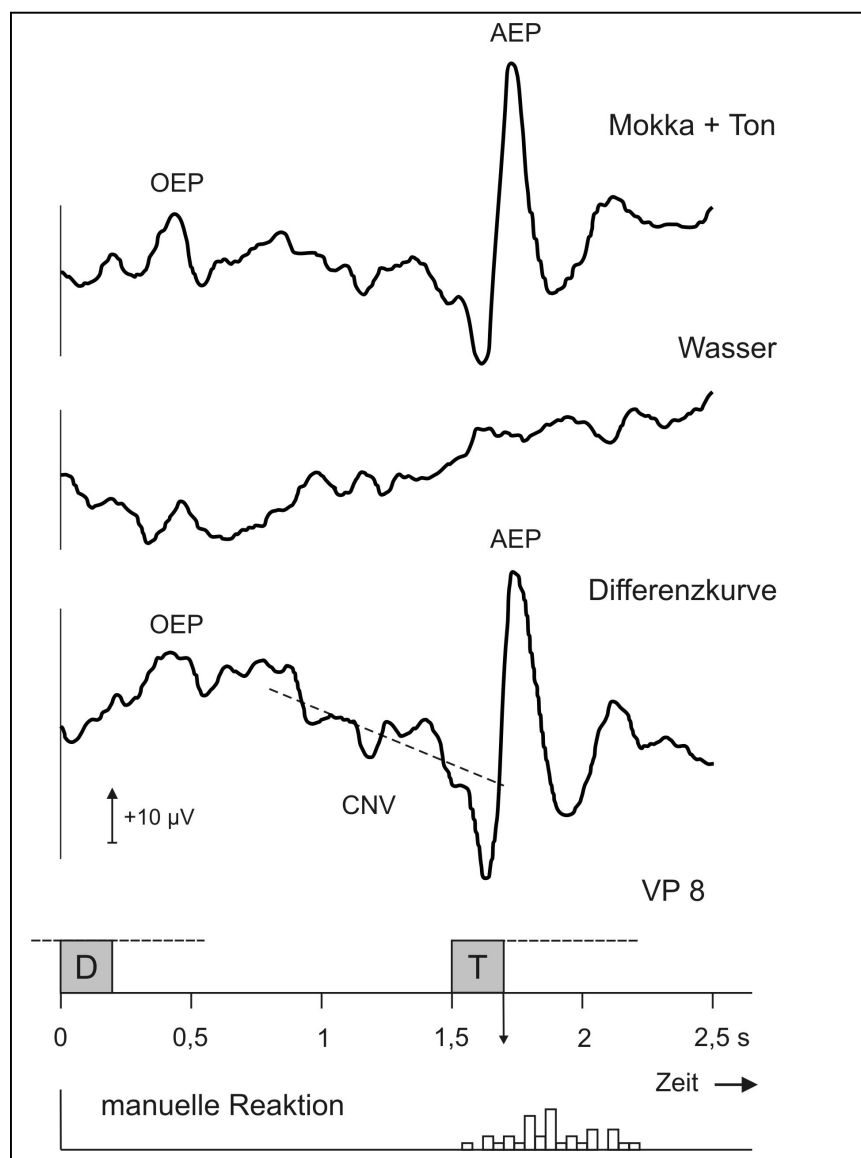


Abb. 17: Korrektur einer allen Registrierungen überlagerten Spannungsschwankung durch Differenzbildung mit der Leerkurve (Wasser).

OEP: olfaktorisch evoziertes Potential, AEP: auditiv evoziertes Potential,
CNV: contingent negative variation, D: Duftreiz, T: Ton.

4.2. Auswahl der Duftstoffe

Als Duftstoffe wurden drei Substanzen ausgewählt, die von der überwiegenden Zahl der Probanden als angenehm empfunden wurden. Als Duftstoffe verwendet wurden Kampfer (gesättigte Lösung in Paraffinum perliquidum), der Duft eines Mokkalikörs („TIA MARIA“[®] unverdünnt) und Isoamylacetat (ISA reinst der Fa. MERCK[®], verdünnt mit Paraffinum perliquidum 1:4). Die Konzentrationen der Duftstoffe wurden so gewählt, dass sie über das Impulsolfaktometer einen Dufteindruck mittlerer Intensität beim normal riechenden Probanden vermittelten und die Trigeminalreizkomponente (Kampfer, Isoamylacetat) möglichst gering war. Als Neutral- (Leerreiz) wurde destilliertes Wasser eingesetzt.

Der Duft Kampfer ist einer der sieben Primärgerüche nach der von Amoore (1964) aufgestellten „Stereochemischen Theorie“. Kampfer reizt jedoch auch Nervenfasern des Nervus trigeminus, was in höheren Konzentrationen zu einem „frischen“ Effekt führt.

Der Mokkaduft wurde aufgrund des Bekanntheitsgrades und der für die meisten Probanden täglichen Relevanz (Kaffeekonsum) ausgewählt. Der Duft des verwendeten Mokkalikörs erwies sich als intensiv und angenehm riechend.

Die chemische Substanz Isoamylacetat (Synonyme: Essigsäure-iso-amylester; iso-Amylacetat; Birnenether) wird bei der Erforschung olfaktorisch evozierter Potentiale häufig verwendet (siehe Kapitel 2.2.4.). Sein Duft wird vom Hersteller (Schuchhardt und Co 1995) als fruchtig, in den wissenschaftlichen Veröffentlichungen (z.B. Evans *et al.* 1995) als nach Banane riechend (Banana oil) beschrieben. Als chemische Substanz wurde Isoamylacetat reinst (Fa. MERCK) in Verdünnung 1+15 mit Paraffinum liquidum. In geringerer Verdünnung reizt Isoamylacetat auch Nervendigungen des N. trigeminus mit und es entsteht der Dufteindruck eines Lösungsmittels. Auf die gemischte olfaktorisch-trigeminale wurde schon 1978 von Doty *et al.* hingewiesen. Isoamylacetat wurde in zahlreichen Arbeiten zur Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale verwendet.

4.3. Ablauf der Messungen

4.3.1. Anamneseerhebung

Die Anamnese beinhaltete die Frage zur allgemeinen körperlichen Befindlichkeit. Gezielt gefragt wurde nach Hinweisen auf eine Riechstörung, wie Allergien mit HNO-Symptomen, Medikamenten, internistischen Erkrankungen und zurückliegenden Schädel-Hirn-Traumen. Probanden mit positiver Anamnese auf eine Riechstörung wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen.

4.3.2. Rhinomanometrie

Zur Feststellung einer ausreichenden Nasenatmung wurde eine Rhinomanometrie durchgeführt. Verwendet wurde ein Rhinomanometer der Fa. Hortmann/ Neuro-otometrie. Bewertet wurde der Luftstrom in ccm/s bei einem Druck von 150 Pa. Anhand der Messergebnisse wurde unterschieden zwischen keiner Störung sowie einer leichten, mittleren bzw. schweren nasalen Obstruktion. Ausschlusskriterien waren eine mittelgradige bis komplette Obstruktion der Nase.

4.3.3. Subjektive Riechprüfung

In der subjektiven qualitativen Riechprüfung wurden Riechstifte, sog. „sniffing sticks“ eingesetzt. Die Riechstifte sind mit verschiedenen Duftsubstanzen getränkt (z.B. Rose, Kümmel, Aceton). Geprüft wurden beide Nasenhöhlen getrennt. Der jeweils wahrgenommene Duft sollte aus vier vorgegebenen Duftbezeichnungen ausgewählt werden.

Im Anschluß erfolgte eine weitere subjektive Riechprüfung mit Duftfläschchen mit Substanzen wie Fliederduft, Kaffee, Rosenduft, Eukalyptus, Aceton. Bei den beiden letzteren handelt es sich um Substanzen, die eine ausgeprägte Trigeminusreizkomponente enthalten. Die Dokumentation und Bewertung erfolgte nach Mrowinski (1995).

4.3.4. Objektive Riechprüfung

4.3.4.1. Beschreibung der Messapparatur

Im Anschluss an die Voruntersuchungen erfolgt die Durchführung der Messung in einem elektrisch geschirmten (Farraday-Käfig), schallisolierten sowie abgedunkelten Raum. In diesem Raum befindet sich ausser dem Probanden das Impulsofaktometer, eine Untersuchungs- und EEG-Vorverstärker mit integrierter Impedanzmessung (Abb.18). Das Steuergerät des Impulsofaktometers, der D/A-Wandler und der Prozessrechner zur Mittelwertbildung befinden sich außerhalb der Kabine. Zur Verstärkung der CNV wird ein Verstärker mit einer Zeitkonstante von 2,5 s und einer oberen Grenzfrequenz von 15 Hz verwendet (Flankensteilheit 24 dB/ Okt.).

Der Proband wird während des Anlegens der Elektroden (Cz, Mastoid) über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und legt sich entspannt auf die Liege. Der Taster zum Ausschalten des Tones wird in die dominante Hand gegeben. Am Ende der Vorbereitungen auf den Untersuchungsvorgang erfolgt das Aufsetzen des Kopfhörers mit dem Breitbandrauschen (Schallpegel 70 dB). Über den Kopfhörer wird auch der Ton bei der CNV-Untersuchung übertragen (imperativer Zweitreiz). Zum Start der Messung verlässt der Untersucher den inzwischen abgedunkelten Raum und startet die Messung. Die Überwachung der Messung erfolgt am Bildschirm in ständigem Sichtkontakt mit dem Probanden durch ein Fenster.

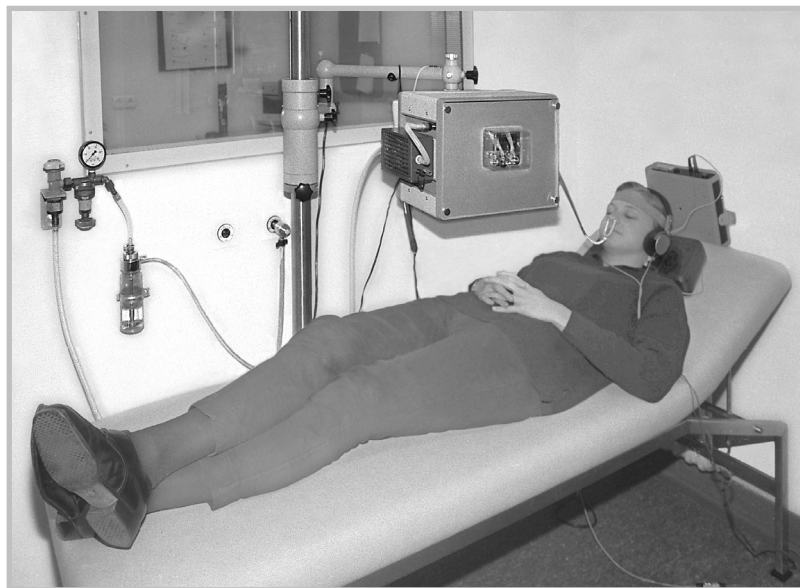


Abb. 18: Untersuchungsaufbau mit Probandin

4.3.4.2. Das Impulsolfaktometer

Das Prinzip der Funktionsweise des Impulsolfaktometers besteht in der Einleitung von in der Zeitdauer definierten Druckluftimpulsen in kleine runde Glaskolben ($\varnothing=1\text{ cm}$), die mit Duftsubstanzen gefüllt sind. Durch die Drucklufteinblasung in die Kolben lösen sich Duftmoleküle aus der Lösung und gelangen mit einem Trägerluftstrom über ein Schlauchsystem in die Nase (Abb.19). Die Triggerung zur Auslösung eines Duftimpulses erfolgt durch Inspiration über die Nase. Dadurch hebt sich ein leichter Metallzylinder, der eine Lichtschranke passiert und über die zentrale Rechnersteuerung zur Öffnung eines Magnetventils führt. Durch das Ventil gelangt Druckluft in einen von insgesamt vier Glaskolben, wobei der erste mit Wasser (Leereiz oder neutraler Reiz) und die drei weiteren mit Duftsubstanzen gefüllt sind. Die Auswahl des Duftstoffes bzw. Leerreizes geschieht über einen Zufallsgenerator.

Der Trägerluftstrom wird vor der Passage des Impulsolfaktometers angewärmt und angefeuchtet, da es sich um medizinische Druckluft handelt, wie sie üblicherweise in Krankenhäusern eingesetzt wird. So lassen sich intensivere Dufteindrücke erreichen und die Nasenschleimhaut trocknet nicht aus. Der Magnetventilblock ist zur Vermeidung von Wandabsorption von Duftmolekülen leicht aufgeheizt.

Die Apparatur lässt die Einbettung der Duftstoffe mit Reizdauern von 40, 80, 120 und 160 ms in einen Dauerluftstrom (Dauerluftmodus) oder in einen zeitlich begrenzten Luftstrom mit einer Dauer von 2,5 s bei Blockreizung zu. Im Dauerluftmodus kam es jedoch trotz Anfeuchtung und Erwärmung häufig zur Austrocknung der Nasenschleimhäute bei den Probanden. Der beschriebene Versuchsaufbau ermöglicht den Probanden eine freie Atmung und physiologische Wahrnehmung von Duftstoffen.



Abb. 19: Y-Nasenstück und Glaskolben für Duftlösung

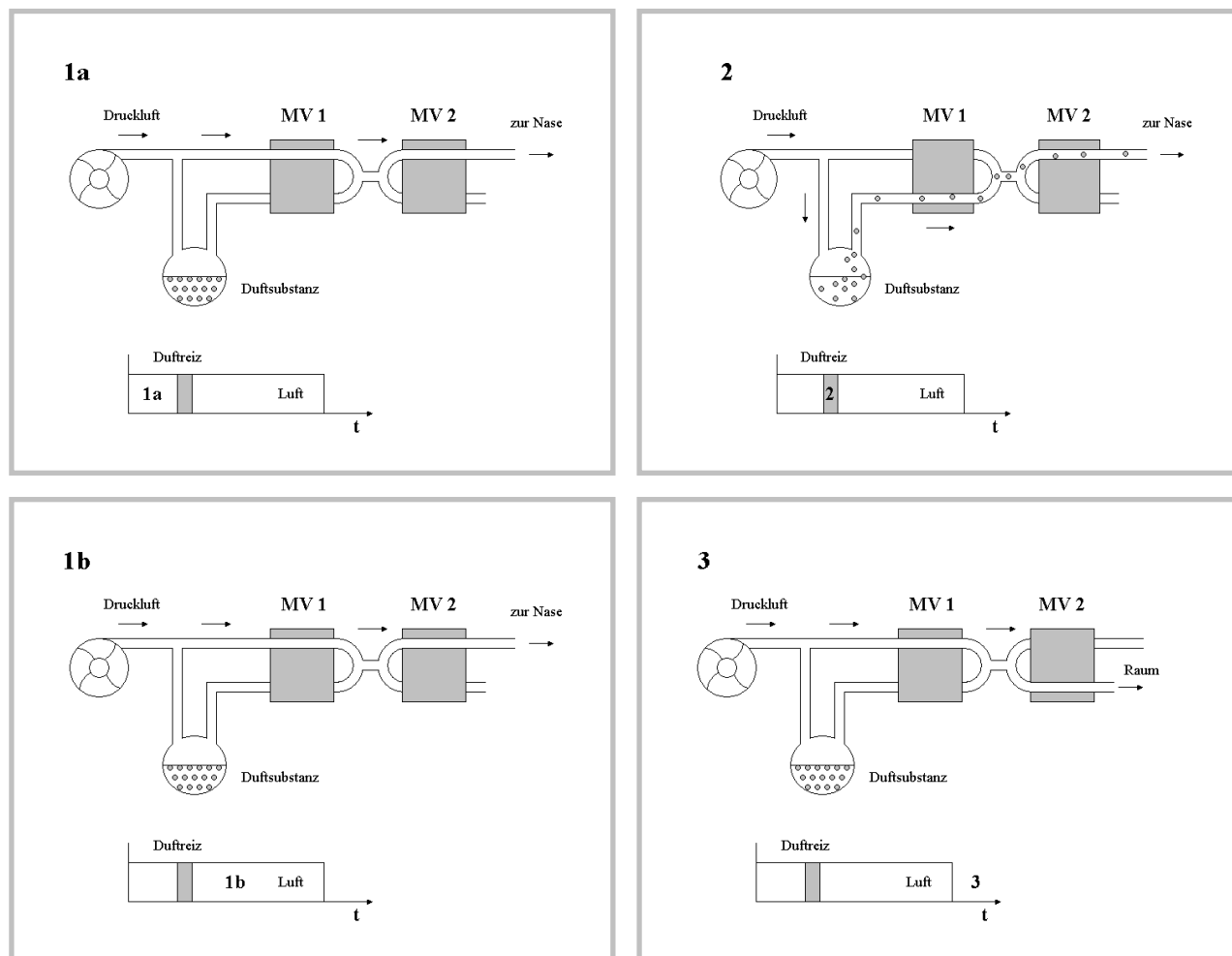


Abb. 20: Schema der Erzeugung der Duftimpulse mit dem Impulsolfaktometer
 Leitung der erwärmten und befeuchteten Druckluft durch die Apparatur bei Blockreizung
 Reihenfolge: 1a-2-1b-3 mit Zustand der Magnetventile (MV)

In der Abbildung 20 ist schematisch der Druckluftfluss zur Erzeugung des Trägerluftstroms und der stossfreien Einbettung der Duftimpulse in den Luftstrom mit Weiterleitung in die Nase bei Blockreizung dargestellt. Die Lenkung des Luftflusses erfolgt über Magnetventile (MV1 und MV2). Von den insgesamt vier Glaskolben der Apparatur ist im Schema zur Vereinfachung nur ein Glaskolben mit Duftstoff dargestellt. Kurzeitiges Umschalten des MV1 führt zur Umleitung des Luftstromes über den Glaskolben und damit Aufnahme des Duftstoffes mit stossfreier Einbettung in den Trägerluftstrom (Abb. 20: 2). Im Falle der Blockreizung erfolgt die Öffnung des MV2 durch die Triggerung bei Inspiration durch die Nase für 2,5 s (Abb. 20: 1a-2-1b). Im Falle des Dauerluftmodus wird der Luftstrom während der gesamten Messung in die Nase geleitet.

4.3.4.3. Versuchsablauf der Messreihe

Im folgenden ist der Versuchsablauf der Messreihe „direkte“ und „selektive“ CNV beschrieben. Die Ergebnisse eines Probanden sind in den graphischen Darstellungen veranschaulicht. Zur Kontrolle dienten Durchläufe zur Messung der OEP mit und ohne Duftstoffe und ohne Anwendung der CNV-Methodik wie im folgenden unter 1. und 2. beschrieben. Diese Voruntersuchungen dienten auch zur Einstimmung und des Kennenlernens der Messmethodik des Probanden vor den eigentlichen Untersuchungen. Alle Probanden nahmen das erste Mal an einer derartigen Untersuchung teil.

Messung ohne Duftstoff und CNV

Die erste Messung erfolgte ohne Duftreiz mit neutralem Reiz (Wasser) mit jeweils 2 x 30 Durchläufen. Der imperative Reiz (Ton) wurde nicht gesendet, der Taster nicht eingesetzt. Diese Untersuchung diente dem Erkennen von Artefakten, z.B. bedingt durch Atemtechnik oder Verunreinigungen.

Messung mit Ableitung des olfaktorisch evozierten Potentials ohne CNV

Im zweitem Untersuchungsdurchlauf wurde einer der Duftstoffe in zufälliger Reihenfolge zum Neutralreiz (Wasser) gesendet. Wiederum wurde kein imperativer Reiz nach dem Duftstoff gesendet und der Taster nicht eingesetzt.

Messung mit Ableitung der „direkten“ CNV (CNV1)

Nun erfolgte die erste für die Fragestellung relevante Messung der sog. „direkten“ CNV, bei der ein Duftreiz in zufälligem Wechsel mit dem „Leerreiz“ Wasser in die Nase des Probanden geleitet wurde. Der Proband war aufgefordert, beim Erkennen des Duftstoffes den nach einem Intervall nur dem Duftstoff folgenden Ton zu erwarten und mit einem Taster zu beenden. Die Taste sollte möglichst in kurzer Zeit nach Hören des Tones betätigt werden. Die Reaktionszeit wurde gemessen. Insgesamt wurden jeweils 30x der in den Trägerstrom eingebettete Duftreiz bzw. der Leerreiz in zufälliger Reihenfolge in die Nase gegeben. Die Auslösung erfolgte über einen durch Inspiration durch die Nase ausgelösten Trigger. Die selbstgesteuerte Triggerung ermöglicht dem Probanden die freie Einatmung und die Wahl eigener Pausen. Dieses Vorgehen

entspricht den physiologischen Bedingungen der Geruchswahrnehmung und wurde von einem Großteil der Probanden als angenehm empfunden. In der Abbildung 20 ist die CNV deutlich erkennbar.

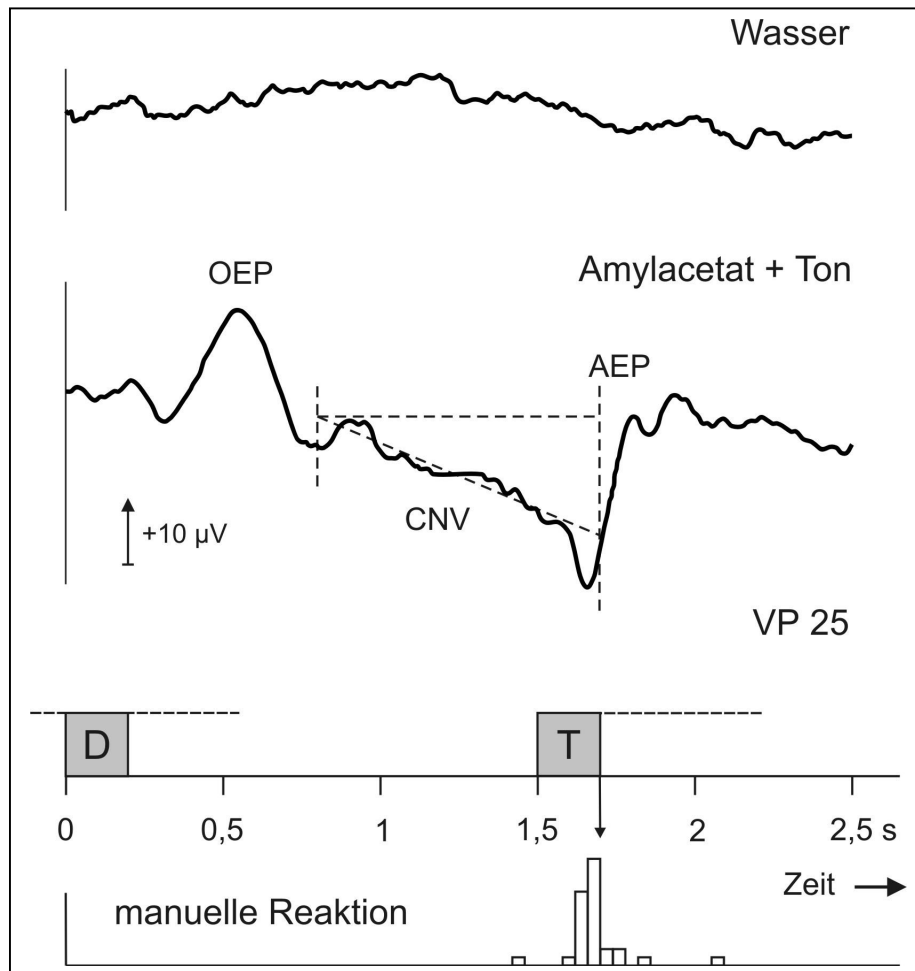


Abb. 21: „Direkte“ CNV-Registrierung. Jedem Duftreiz folgt als Zweitreiz ein Ton, dessen Dauer durch Knopfdruck beendet werden soll. In Erwartung des Tons bildet sich nach dem OEP ein negativer Spannungsanstieg (CNV) aus, der mit dem AEP beendet wird. D: Duftreiz, T: Ton.

Messung unter Ableitung der „selektiven“ CNV (CNV2)

Zur Untersuchung der „selektiven“ CNV wurde statt des Leerreizes ein weiterer Duftstoff in zufälliger Reihenfolge zum Duftstoff 1 in die Nase des Probanden gegeben. Dem Probanden war bekannt, dass nur dem Duftstoff 1 ein Ton im Intervall folgen würde, worauf der Taster zu betätigen sei. In der Abbildung 22 ist das OEP des Duftstoffes 2 ohne folgenden imperativen Reiz und demzufolge ohne CNV dargestellt. Darunter die Messkurve des Duftstoffes 1 mit CNV bis zum Hören des Tones.

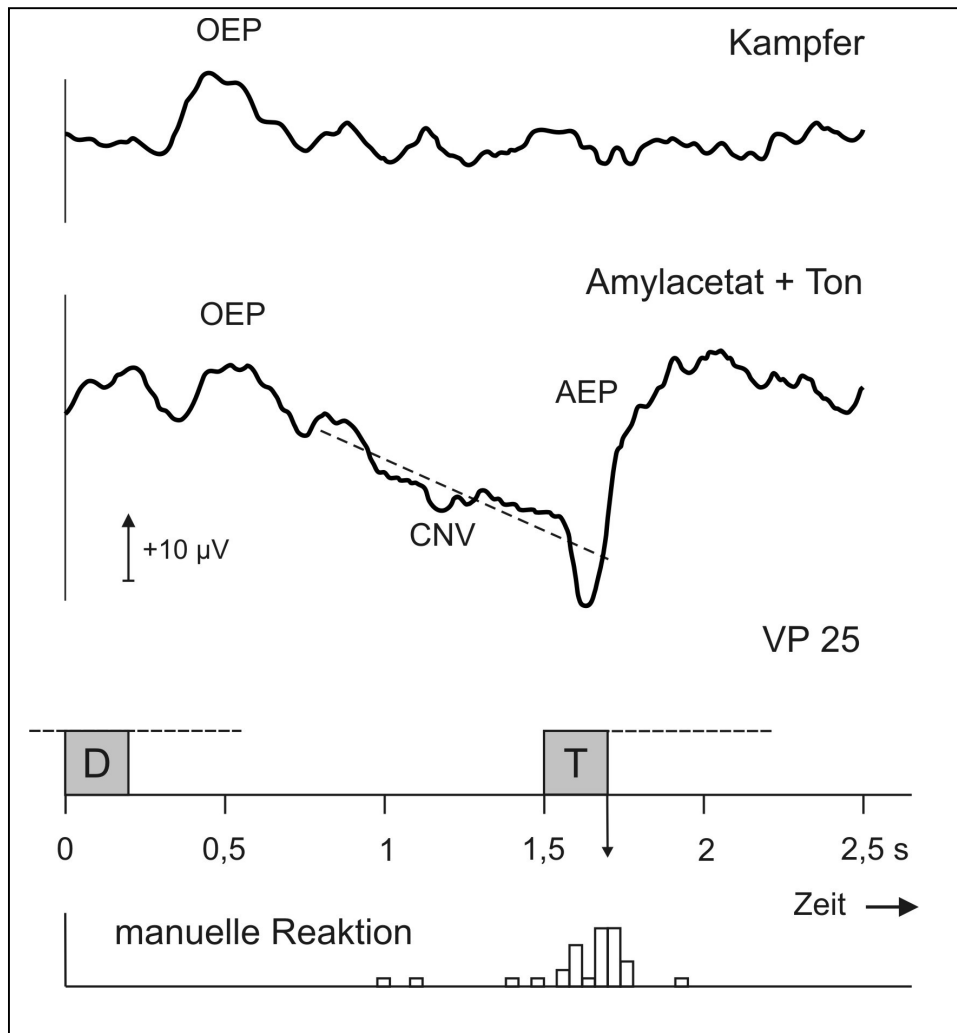


Abb. 22: „Selektive“ CNV-Registrierung. Wenn der Proband beide Düfte unterscheiden kann, wird er nur nach dem Duftreiz (Amylacetat) eine CNV ausbilden, dem ein Ton folgt.
OEP: olfaktorisch evoziertes Potential, AEP: auditiv evoziertes Potential,
D: Duftreiz, T: Ton.

4.3.4.4. Aufzeichnung der Messergebnisse

Die Messergebnisse der „direkten“ und „selektiven“ CNV wurden auf dem Bildschirm simultan in zwei Kanälen aufgezeichnet. Der erste Kanal registrierte das evozierte Potential für Duftreiz 1 bzw. den Leerreiz. Der zweite registrierte das durch den Duftreiz 2 evozierte Potential, die CNV sowie das durch den Ton erzeugte akustisch evozierte Potential. Die einzelnen EEG-Abschnitte (Sweeps) konnten durch den Untersuchungsleiter direkt am Bildschirm verfolgt werden.

Grobe Artefakte, die zur Übersteuerung des A/D-Wandlers führten wurden automatisch vom Averaging ausgeschlossen. Derartige Artefakte entstanden hauptsächlich als motorisch induzierte Artefakte, wie Bewegungen des Probanden und Augenbewegungen während der Aufzeichnung eines Sweeps.

Die Registrierung der manuellen Reaktionen des Probanden über den Taster nach Hören des Tones wurden in einem Zeitdiagramm (Reaktionshistogramm) mit einem Fenster von 300 ms mit Beginn der Zweitreizgabe (Ton) aufgezeichnet.

5. Ergebnisse

5.1. Statistische Auswertung zur Messreihe CNV-Kontrast

Für beide CNV-Messungen liegen Ergebnisse von 23 Probanden (13 weiblich, 10 männlich) mit normalem Riechvermögen vor.

Bei zwei der ursprünglich 25 Probanden konnten bei starker innerer Unruhe keine CNV-Werte in der Originalkurve erhoben werden, obwohl eine CNV in der Differenzbildung mit der Leerreiz- (Wasser)-Kurve erkennbar war. Bei beiden zeigte sich ein langsam ansteigender Kurvenverlauf in den Messungen über den gesamten Ableitungszeitraum sowohl in der Messung mit Duftreiz als auch mit Leerreiz (Wasser). Die CNV wurde dadurch überlagert. In der Differenzbildung war jedoch eine CNV als langsamer negativer Potentialverlauf erkennbar.

Für die 23 Probanden ergaben sich folgende Alters- und Geschlechtsverteilung, Durchschnittsalter:

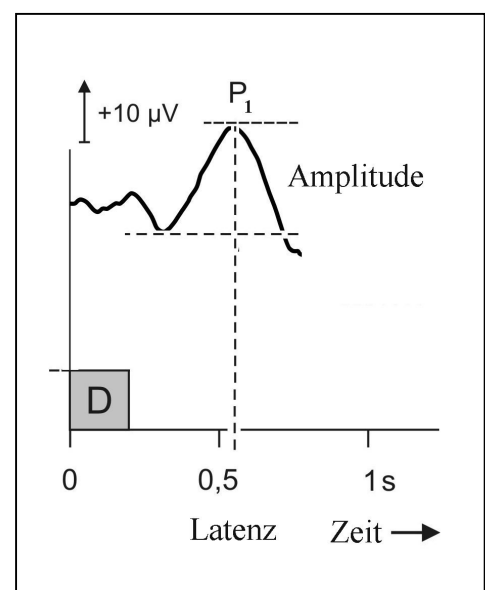
Altersverteilung:	19 bis 31 Jahre
Median:	27 Jahre
Durchschnittsalter:	27,7 Jahre
Geschlechtsverteilung:	13 w und 10 m

Die Messungen wurden vom Computer verrechnet und auf den ausgedruckten Diagrammen von zwei geübten Befundern ausgewertet.

5.1.1. Bestimmung der Latenzen und Amplituden der OEP

Die Klassifikation der OEP erfolgte visuell. Bestimmt wurden die Latenz und Amplitude des höchsten positiven Ausschlags (bezeichnet als P1) des olfaktorisch evozierten Potentials. Die Amplitude des Vertexpotentials wurde zwischen P1 und N1 als „peak-to-peak“ bestimmt (Abb. 23). Die Ergebnisse zeigen, dass die CNV nicht in allen Messungen direkt nach dem olfaktorisch evozierten Potential P1 beginnt.

Abb. 23: Bestimmung der P1-Latenz und Amplitude des olfaktorisch evozierten Potentials



5.1.2. Bestimmung der CNV-Amplitude

Zur Auswertung der CNV-Amplitude erfolgte als mittlerer negativer Spannungsanstieg einer gemittelten Linie zwischen den Zeiten (Bezugspunkte auf der Nulllinie) 0,8 und 1,7 s nach dem Atemtrigger. Der erste Bezugspunkt entspricht dem Beginn der CNV, der zweite der Beendigung der CNV mit dem Hören des Tons.

Der relativ gleichmäßige Spannungsabfall wurde durch eine Tangente bestimmt, die so angelegt wurde, dass ebenso viele Flächenanteile oberhalb wie unterhalb der Linie lagen. So erhält man die Form eines Dreiecks, wobei die Tangente als Hypotenuse und die Nulllinie als Ankathete gilt.

Es gibt zwei Möglichkeiten der Quantifizierung der CNV. Zum einen lässt sich die Fläche des Dreiecks bestimmen und zum zweiten die Gegenkathete zur Bestimmung der Amplitude messen. Nach der Arbeit von Auffermann (1993) errechneten sich bei der statistischen Auswertung der Flächen große Standardabweichungen. Dagegen waren die errechneten Standardabweichungen der Amplituden des Gleichspannungspotentials erheblich geringer. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Amplitudenwerte der Gegenkathete gemessen und ausgewertet. In der Abbildung 24 ist die Auswertung graphisch veranschaulicht.

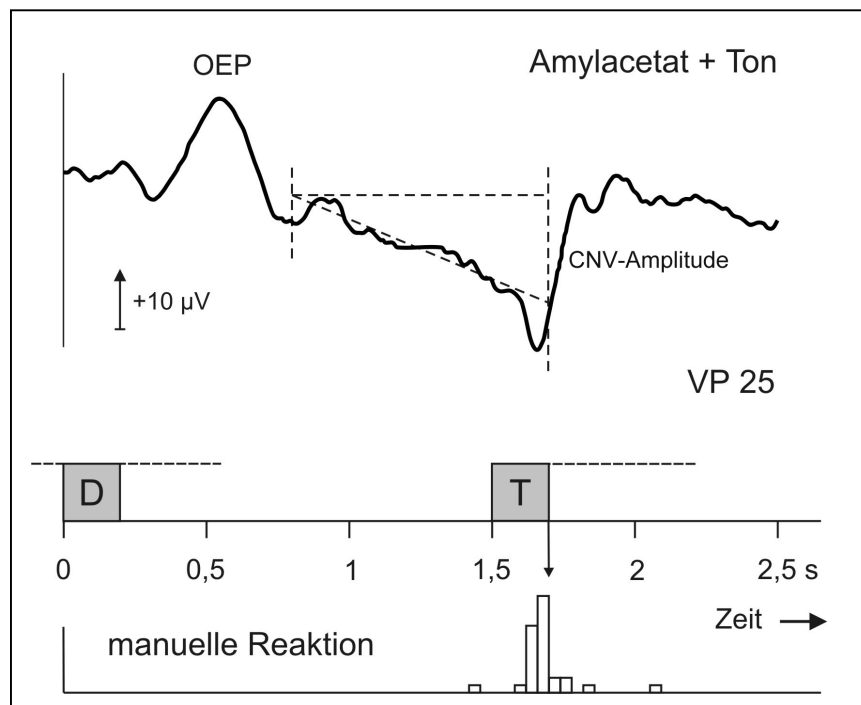


Abb. 24: Bestimmung der CNV-Amplitude (Gegenkathete). D: Duft, T: Ton

5.1.3. Statistische Auswertung der CNV-Amplituden

Zur Auswertung der Messreihe des CNV-Kontrastes wurden zunächst die Mittelwerte und Standardabweichungen der ermittelten CNV-Amplituden sowie der Differenz zwischen der „direkten“ CNV1 (ein Duftstoff) und der „selektiven“ CNV2 (zwei Duftstoffe) berechnet.

Mit der Messeinrichtung ließen sich CNV-Amplituden ab 5 μV sicher beurteilen. Über diesem Wert liegen die Ergebnisse von 21 Probanden bei der „direkten“ und für alle Probanden der „selektiven“ CNV-Messung. Bei den insgesamt 69 Messungen mit Riechreizen wurden auch die OEP im Latenzbereich um 0,5 s ausgewertet. In 52 Messkurven (75,4%) war ein typisches OEP zu erkennen. Bei 14 Registrierungen (20,3%) hatte das Potential nicht die typische Form, war aber eindeutig vorhanden; bei 3 Kurven (4,3%) fehlte das OEP.

Als Mittel für die beschreibende Statistik und grafische Darstellung wurden die Programme EXCEL und SPSS genutzt. Für die konfirmatorische Analyse wurde mit den Statistikpaketen SPSS und SAS gearbeitet. Ein p-Wert von $<0,05$ gilt als signifikant. Die Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Aus den Berechnungen ergaben sich für die CNV-Amplituden (Summe: 30 Messungen in μV):

	N	Mittelwerte	Standard- abweichung	Median
CNV 1	23	410,0	181,7	350
CNV 2	23	643,5	251,8	600
CNV2-CNV1	23	233,5	225,5	150

Daraus ergibt sich für die Einzelamplituden der CNV-Werte (Average aus 30 Messungen in μV):

	N	Mittelwerte	Standard- abweichung	Median
CNV 1	23	13,7	5,9	11,7
CNV 2	23	21,4	8,2	19,3
CNV2-CNV1	23	8,9	7,4	6,7

5.1.3.1. Wahl des statistischen Verfahrens

Zur Prüfung, ob sich die Mittelwerte von CNV 1 und CNV 2 signifikant unterscheiden, eignet sich bei Stichproben dieser Größe in der Regel der t-Test für gepaarte Stichproben. Um eine verbundene Stichprobe handelt es sich, da für die Untersuchung zur Ableitung der CNV dieselbe Gruppe von Individuen untersucht wurde. Eine Voraussetzung für den Einsatz des parametrischen t-Test bei gepaarten Stichproben ist eine Normalverteilung der Grundgesamtheit. Eine Normalverteilung lässt sich visuell mit Hilfe des Q-Q-Diagramms überprüfen.

Im in der Abbildung 25 dargestellten Q-Q-Diagramm von normal lässt sich eine Normalverteilung aufgrund des S-förmigen Verlaufs der Messwerte um die Gerade herum annehmen. Das dies jedoch nicht der Fall ist zeigen die Diagramme des trendbereinigten Q-Q-Diagramms von normal in Abbildung 26 und des Box-Whisker-Plot in Abbildung 27.

5.1.3.2. Q-Q-Diagramme und trendbereinigte Q-Q-Diagramme

Im Q-Q-Diagramm zeigen die Abweichungen der Punkte von der Geraden (diese entspricht bei der Q-Q-Verteilung den bei einer Normalverteilung zu erwartenden Werten), wie stark die Abweichung von der Normalverteilung ist.

Im trendbereinigten Q-Q-Diagramm werden die Punkte auf der Geraden im Q-Q-Diagramm als Basiswerte genommen. Abweichungen der Punkte im Q-Q-Diagramm erscheinen im trendbereinigten Q-Q-Diagramm nun als Abweichungen von einer Nulllinie. Insofern handelt es sich nur um eine andere Darstellungsform des Q-Q-Diagramms. Die Abweichungen werden noch pointierter sichtbar.

Die Diagramme sind für die Beurteilung der Abweichung von der Normalverteilung besser geeignet als statistische Tests, weil sie den Grad der Abweichung unabhängig vom Stichprobenumfang zeigen. Generell muss man davon ausgehen, dass eine perfekte Normalverteilung selten gegeben ist und die Tests, die eine Normalverteilung voraussetzen, bei nicht zu gravierender Abweichung hinreichend zuverlässig sind. Leider fehlt es an Konventionen darüber, welcher Grad der Abweichung für die Tests toleriert werden kann. Bei großen Abweichungen sollte man aber Datentransformationen zur Annäherung an die Normalverteilung verwenden (Janssen und Laatz).

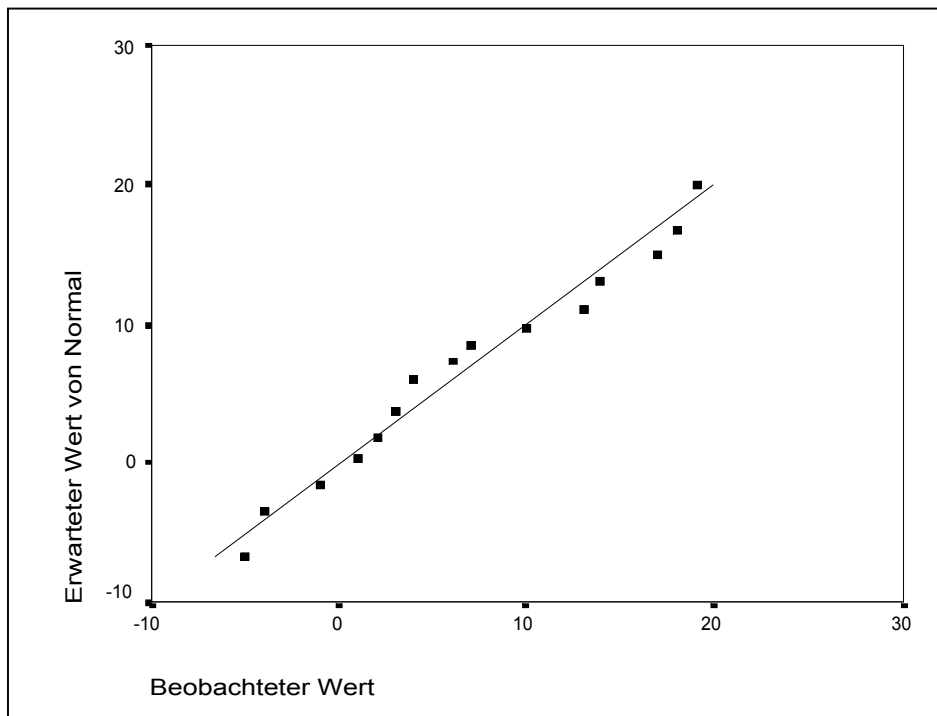


Abb. 25: Q-Q-Diagramm von normal

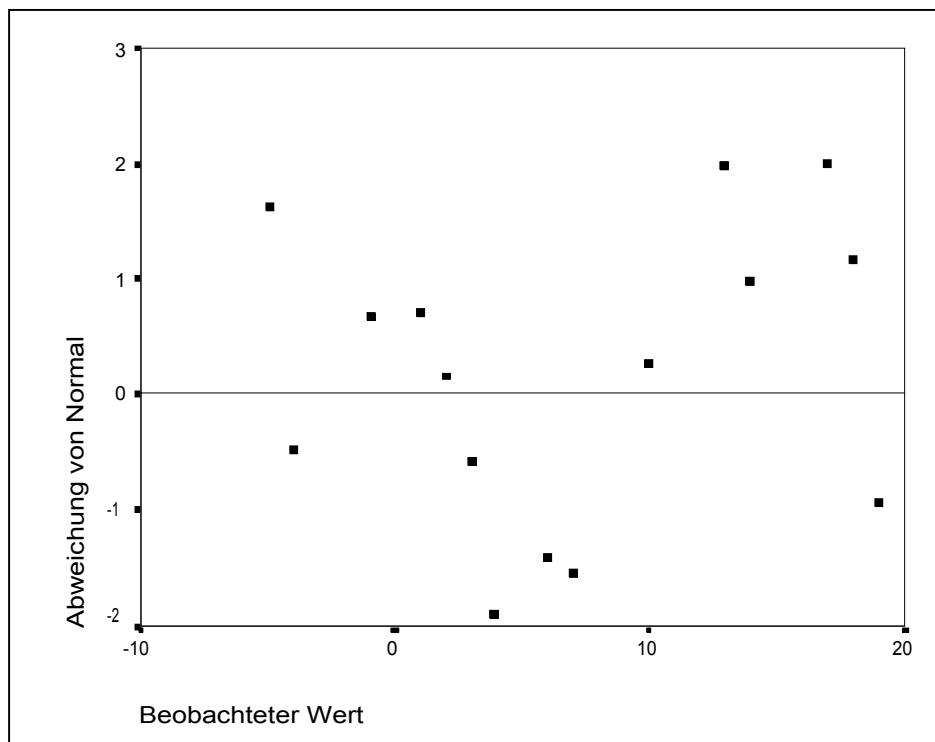


Abb. 26: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm von normal von CMV2-CNV1

5.1.3.3. Box-Whisker-Plot

Im folgenden Box-Whisker-Plot (Abb. 27) lassen sich Lage- und Streuungsmasse der beiden Stichproben miteinander vergleichen. Dabei wird jede Stichprobe durch ein Rechteck (Box) dargestellt, dessen Lage und Länge den Interquartilbereich repräsentiert. An den beiden Enden der Box werden Whiskers angehängt, die den Abständen x_{\min} (minimale CNV-Amplitude) bis Q_1 (unteres Quantil: 25% der Messwerte liegen unterhalb und 75% liegen oberhalb) bzw. Q_3 (oberes Quantil: 25% der Messwerte liegen oberhalb und 75% liegen unterhalb) bis x_{\max} entsprechen.

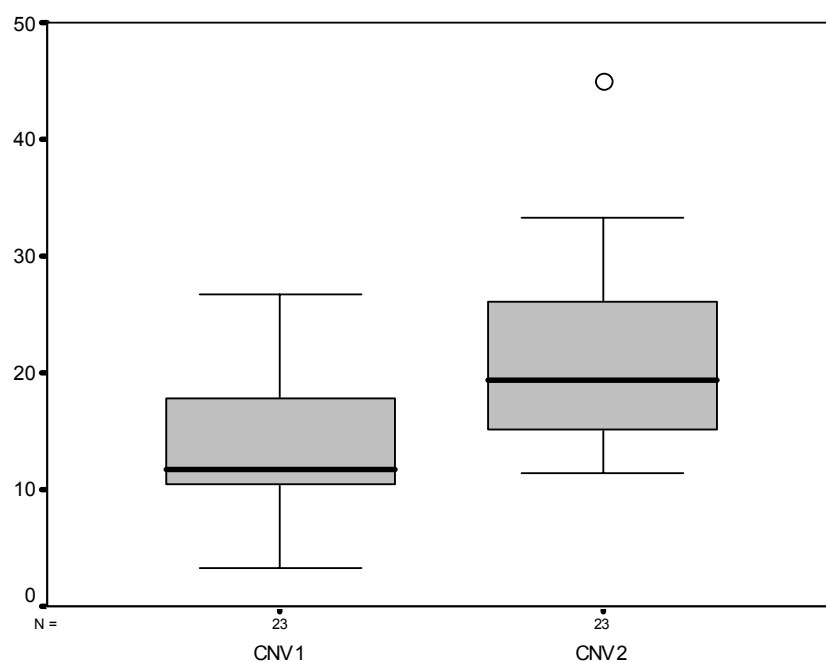


Abb. 27: Mediane, 25 %-Quartilen und Minimal-/Maximalwerte der CNV-Amplituden in μV für die „direkte“ (CNV1) und „selektive“ (CNV2) CNV (Box-Whisker-Plot).

Die Ermittlung der Quantile erfolgt entsprechend der Bestimmung des Zentralwertes Z (Median), der nichts anderes ist als das mittlere Quantil Q_2 (50% der Messwerte liegen oberhalb bzw. unterhalb) ist. Der Medianwert Z halbiert somit die nach Größe geordnete Folge der Einzelwerte der CNV-Amplituden. Die Gesamtlänge der Box mit den beiden Whiskers stellt die Variationbreite dar.

In der Abbildung 27 sind als Modifikation die Whisker-Längen das 1,5 fache der Abstände $(Z-Q_1)$ und (Q_3-Z) genommen und alle Messwerte, die ausserhalb der Box liegen gesondert

gezeichnet, wobei es sich hierbei nur um einen Wert mit einer sehr großen CNV-Amplitude in der Messreihe „selektive“ CNV (CNV2) handelt.

Insgesamt ist aufgrund der Lage der Box-Whisker-Plots eine deutliche Differenz der CNV-Amplituden erkennbar. Hinsichtlich der Variationsbreite scheinen die Unterschiede nicht gravierend. Jedoch sind die CNV-Werte der CNV 1 in Bezug auf den Median stark linkssteil und die der CNV 2 leicht linkssteil. Daraus lässt sich, wie auch anhand des trendbereinigten Q-Q-Diagramms ersichtlich ist, keine Normalverteilung annehmen.

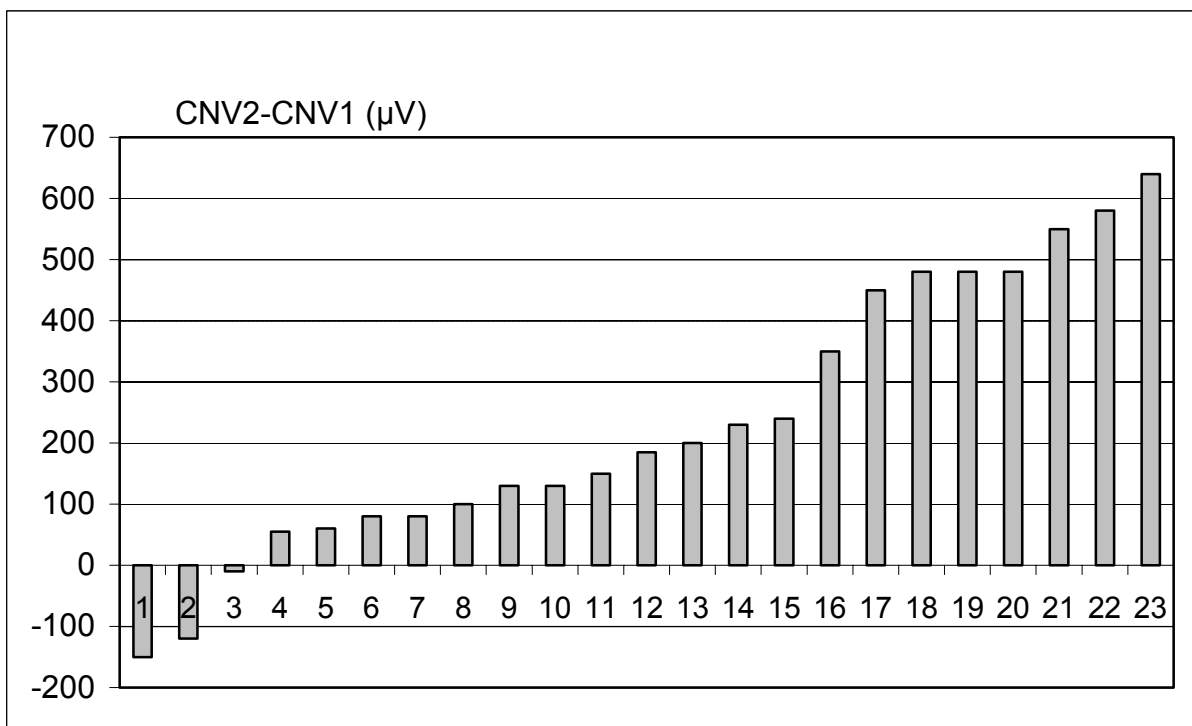


Abb. 28: Balkendiagramm der sortierten Differenzen der CNV Amplituden: Differenz CNV2 „selektive“ – CNV1 „direkte“ CNV in μV (Summen aus 30 Messungen)

Im Balkendiagramm der Abbildung XX mit sortierter Darstellung der Differenzen CNV 2 – CNV 1 ist ersichtlich, dass die Differenzen der CNV-Amplituden individuell erheblich differieren.

5.1.3.4. Wilcoxon-*W*-Test

Anhand dieser Vorüberlegungen nach Berechnung der Ergebnisse kann der t-Test bei gepaarten Stichproben aufgrund einer nicht vorliegenden Normalverteilung der CNV-Amplituden nicht zur Anwendung kommen. Das nichtparametrische Pendant zum T-Test für zwei unabhängige Stichproben ist der Mann-Whitney-*U*-Test oder der Wilcoxon-*W*-Test. Zur Auswertung wurde daher als nichtparametrischer Test der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen gewählt. Dieser Test dient dem Lagevergleich zweier verbundener Stichproben.

Ähnlich dem Vorzeichentest prüft der Wilcoxontest (Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon 1945), ob sich zwei abhängige Stichproben in ihrer zentralen Tendenz unterscheiden. Allerdings wird genauer getestet: Während der Vorzeichentest nur die Richtung des Unterschieds von zwei jeweils paarigen Messungen berücksichtigt, verwertet der Vorzeichenrangtest auch die Größe der Unterschiede (Bortz *et al.*, 1998).

Fragestellung: Sind die CNV-Amplituden (CNV1, CNV2) signifikant verschieden?

Getestet wird die Hypothese H_0 : CNV1 und CNV 2 unterscheiden sich nicht.

Es ergibt sich folgende Rangverteilung:

Statistik für Wilcoxon-Test

CNV 1- CNV 2		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
	Negative Ränge	20 ^a	12,63	252,50
	Positive Ränge	3 ^b	7,83	23,50
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	23		
p> 0,001				

- a. CNV 1 < CNV 2
- b. CNV 1 > CNV 2
- c. CNV 1 = CNV 2

Anhand des p-Wertes <0,001 des Wilcoxon-Tests wird die Hypothese H_0 abgelehnt, d.h. es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben der CNV-Amplituden der „direkten“ (CNV1) und der „selektiven“ CNV (CNV2).

5.1.4. Statistische Auswertung der CNV-Amplituden hinsichtlich des Geschlechts

Von den 23 für die CNV-Methodik auswertbaren Messungen sind im folgenden die CNV-Amplituden der Messreihe zwischen den beiden Geschlechtern getrennt ausgewertet. In die Auswertung gingen 13 weibliche und 10 männliche Probanden ein.

Im folgenden die Berechnungen für die weiblichen Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 26,1 Jahren (Average in μV aus 30):

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
CNV 1	13	15,11	7,19	15,34
CNV 2	13	23,22	9,62	23,22
CNV2-CNV1	13	8,11	7,65	8,11

Nun die Ergebnisse der Berechnungen für die männlichen Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 27,4 Jahren (Average in μV aus 30):

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Median
CNV 1	10	12,17	3,66	10,59
CNV 2	10	20,13	5,64	19,84
CNV2-CNV1	10	8,97	7,32	7,33

Als gerichtete Hypothese H_A wurden geschlechtsspezifische Unterschiede der CNV-Amplituden bei der Differenzierung eines Duftstoffes im Kontrast zu einem weiteren Duftstoff und einem Leerreiz (CNV 2), bei der Erkennung eines Duftstoffes im Vergleich zum Leerreiz angenommen (CNV 1) und bei der Differenz CNV2-CNV1 angenommen.

Als Nullhypothesen H_0 ergeben sich daraus, dass die CNV-Amplituden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede aufweisen.

H_{01} : Kein Geschlechtsunterschied im Verhältnis CNV1-CNV2

H_A : Unterschied . CNV 1 \neq CNV 2

H_{02} : Kein Unterschied innerhalb des Geschlechts zwischen CNV1-CNV2

H_{03} : Keine Wechselwirkung Geschlecht-CNV-Änderung

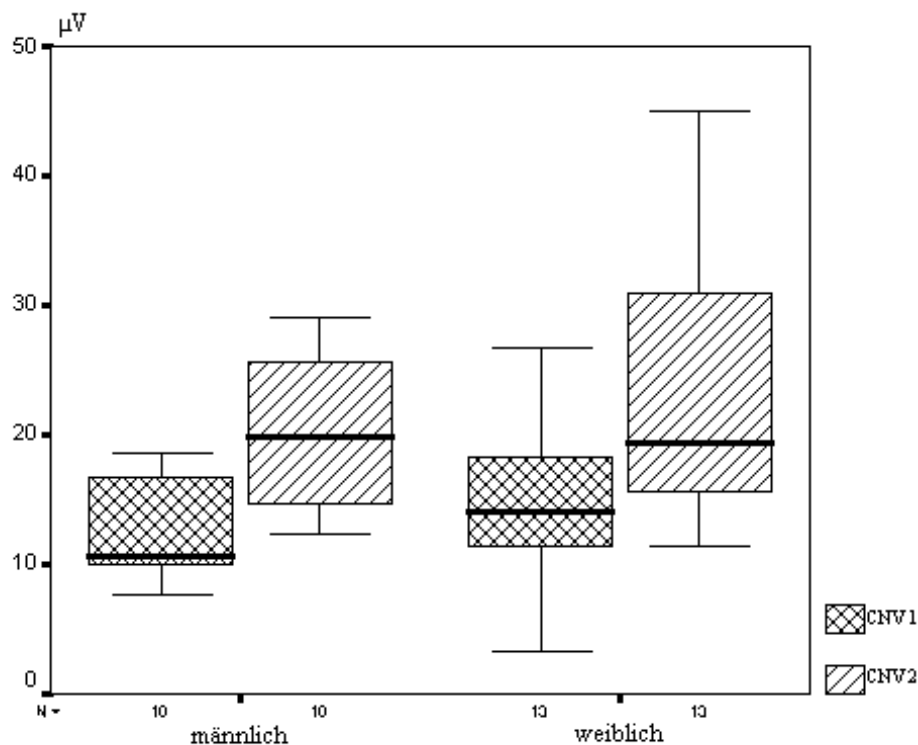


Abb. 29: Box-Whisker-Plot für die "direkte" CNV1 und die "selektive" CNV2 nach Geschlecht getrennt.

Anhand des visuellen Vergleichs graphischen Darstellungen der Box-Whisker-Plots (Abb. 29) fällt auf, dass die Werte der CNV-Amplituden CNV1 und CNV2 der weiblichen Probanden höher ausfallen als die der männlichen Probanden. Ob dieser Unterschied signifikant ist, soll nun geprüft werden.

Zur Auswertung wurde eine nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten nach E. Brunner (2001) gewählt (Abb.30).

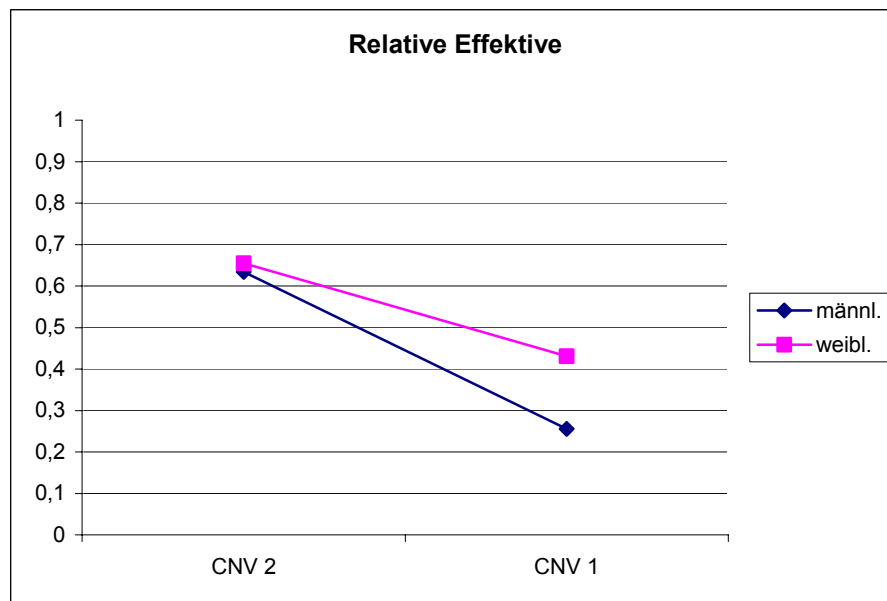


Abb. 30: Geschlechtsspezifische Darstellung der CNV-Amplituden

Die Graphik in Abb. 30 zeigt die relativen Effekte. Der parallele Verlauf lässt darauf schliessen, dass keine Wechselwirkungen zwischen den Geschlechtern bestehen. Bei Wechselwirkungen würden sich die beiden Geraden schneiden. Im folgenden die Berechnung der Wechselwirkungen:

Gruppeneffekt:	p=0,23776	Kein Unterschied zw. den Geschlechtern
Effekt zwischen den Messungen:	p<0,00001	Unterschied zw. CNV2 und CNV1 gesamt

Es besteht keine Wechselwirkung zwischen CNV-Amplituden und Geschlecht. Das Verhalten der CNV Amplituden im Geschlechtsvergleich ist nicht signifikant.

Effekt zwischen den Messungen:	
in den Geschlechtern:	
männl.	p<0,00001
weibl.	p=0,00010

Die Berechnung bestätigt jedoch die Signifikanz der Differenz zwischen der „direkten“ CNV1 und der „selektiven“ CNV2. Darüber hinaus ist diese CNV-Differenz auch bei Trennung der Stichprobe in männlich und weiblich für jede Gruppe signifikant.

5.1.5. Auswertung der Latenzen der OEP der untersuchten Duftstoffe

Die Auswertung der Latenzen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei eingesetzten Duftstoffen Iso-Amylacetat (ISA), Mokka und Kampher. Anhand der Box-Whisker-Plots (Abb. 31) zeigte der Duftstoff ISA die größte Varianz der Latenzen, während die Latenzen des Mokkaduftes in einem engerem Latenzbereich lagen.

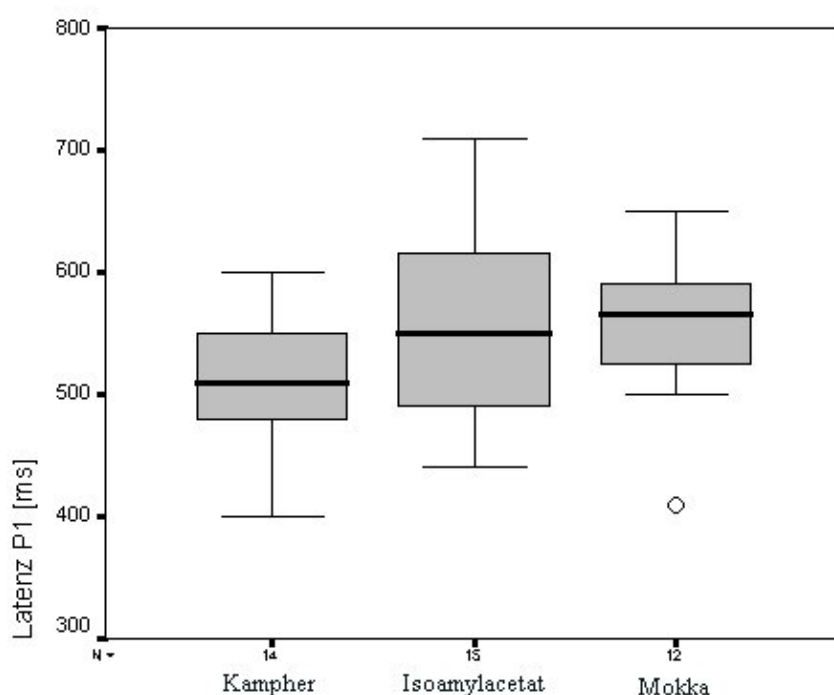


Abb. 31: Latenz der Duftstoffe im Vergleich (Box-Whisker-Plot)

Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane der Latenz P1 des OEP nach Duftstoff in ms:

	N	Mittelwerte	Standard- abweichung	Median
Kampher	14	509,3	48,47	510
Mokka	12	554,2	58,80	565
ISA	15	556,7	84,43	540

6. Diskussion

Die Ableitung der „contingent negative variation“, kurz CNV, als ereigniskorreliertes Potential in Verbindung mit einem Geruchsreiz als Warnreiz stellt neben der bisher überwiegend üblichen Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale eine sichere klinische Methode zur objektiven Diagnostik des Riechvermögens dar. Die im vorigen Kapitel dargestellten Ergebnisse zeigen, dass eine CNV („selektiv“ bzw. „direkt“) bei allen 26 Probanden mit gesunden Riechvermögen sicher ableitbar war. Dabei wurde eine Probandin aufgrund des Alters und zwei Probanden aufgrund eines langsam ansteigenden Kurvenverlaufs, der die CNV überlagerte, nicht in die statistische Auswertung aufgenommen. Auf diese Kurvenverläufe wird im Abschnitt 6.6. der Diskussion etwas näher eingegangen. Im Vergleich dazu ergaben mit derselben Untersuchungsapparatur gemessene Ableitungen der „selektiven“ CNV an 16 Patienten mit der Anamnese einer Anosmie im Rahmen einer Unfallbegutachtung weder ein OEP noch eine CNV. In den zuvor durchgeführten Identifikationstest mit „Sniffing sticks“ gaben die Patienten keine Wahrnehmung an, konnten Kakao- und Orangen-Essenz nicht unterscheiden, gaben aber für Trigemini-Reizstoffe (Ammoniak und Essigsäure) stechende Empfindungen in der Nase an (Mrowinski *et al.* 2002). In der folgenden Abbildung 32 sind die Ableitungen für einen Anosmiepatienten dargestellt. Es ist keine CNV erkennbar.

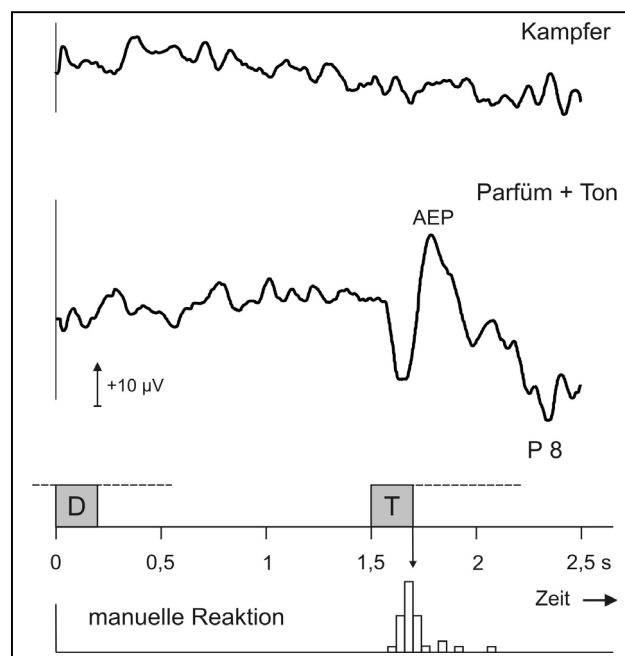


Abb. 32: Untersuchungsergebnis eines Patienten mit Anosmie
Weder für Kampfer noch für den Parfümreiz ist ein OEP vorhanden. Auch eine CNV ist für den Ton nach Parfüm nicht ausgebildet. Die Tondauer wurde nach dem Gehör sehr genau beendet. (Mrowinski 2002)

Die Ableitung der CNV bietet somit eine sichere Methode für die Diagnostik und Begutachtung von Riechstörungen. Die bis heute üblichen Riechtests mit Riechstiften und –flaschen erlauben nur eine subjektive Untersuchung von Identifikation, Diskrimination und Bestimmung der Riechschwelle von Duftreizen. Eine Simulation ist nach Feldmann (2001) auch durch Einsatz von Trigemulusreizstoffen und eine gustatorische Prüfung des Geruchs nicht sicher auszuschliessen. Zur Bemessung von Entschädigungen oder Renten werden von den Versicherern zunehmend objektive Untersuchungsergebnisse angefordert (Matern *et al.*, 1995).

Für die Ableitung der CNV mit computergesteuerter Olfaktometrie sind die technischen Anforderungen deutlich geringer als bei der Ableitung der OEP. Die Olfaktometer zur Ableitung von OEP stellen insbesondere hohe Anforderungen an die Reizerzeugung wie sie von Evans, Kobal, Lorig und Prah (1993) in den „suggestions for collecting and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials“ formuliert wurden.

Zur Aufzeichnung von OEP ist u.a. eine schnelle Anstiegsteilheit und kurzen Dauer des Duftreizes im Sinne eines Rechteckimpulses gefordert. Da die CNV ein relativ langsames Phänomen ist, kann die Anstiegsteilheit des Duftreizes entsprechend flacher sein. Ein weiterer Vorteil der CNV ist die bessere Darstellung auch bei Überlagerung des Kurvenverlauf durch Artefakte. Während ein vorhandenes OEP mit kurzer Dauer im Millisekundenbereich und geringerer Amplitude in einem artefaktüberlagerten Kurvenverlauf schwerer auszuwerten ist, ist die über den Zeitraum von etwa 0,9 s abgeleitete CNV auch bei starker Artefaktüberlagerung deutlich erkennbar. Fehlinterpretation durch den Befunder und unnötige Wiederholungen bei unklaren Messergebnissen werden weitgehend vermieden.

Aufgrund des geringeren Aufwandes in Bezug auf technische Anforderungen und bessere Auswertbarkeit der Befunde der CNV-Methodik ist ein klinischer Einsatz zur objektiven Bewertung von Riechstörungen eine sinnvolle Ergänzung der Ableitung von OEP. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit durch eine relativ große Anzahl von Messungen bestätigt werden. Wegen der komplizierten Reiztechnik zur Ableitung der OEP lassen sich diese Untersuchungen bisher nur in wenigen Zentren durchführen.

Für psychophysiologische Fragestellungen im Bereich der Olfaktometrie ist bisher vorwiegend das Verarbeitungspotential P300 gemessen worden. Dies ist eine positive Potentialwelle mit der Latenz um 300 ms, die verstärkt auftritt, wenn in einer gleichmäßigen Reizfolge seltenere, unerwartete Reize besonders beachtet (z. B. gezählt oder mit Tastendruck beantwortet) werden („oddball“-Prinzip). Durand-Lagarde und Kobal (1991) fanden eine erhöhte P300-Amplitude, wenn anstelle einer regulär dargebotenen Duftmischung eine Diskrimination der selten auftretenden einzelnen Duftkomponenten erfolgen sollte. Auch die Aufmerksamkeit für Änderungen der Reizintensität kann die Amplitude von P300 beeinflussen (Pause *et al.*, 1997; Krauel *et al.*, 1998) stellten fest, dass im Gegensatz zu den zeitlich früher auftretenden OEP (N1, P2) die P300-Amplitude bei aufmerksamer Erwartung der abweichenden Reize gegenüber einer indifferenten oder abgelenkten Situation anstieg.

Einen höheren technischen Aufwand erfordern Untersuchungen, die Reaktionen in weiteren (auditiven oder visuellen) Sinneskanälen einbeziehen. Lorig *et al.* (1993) ließen unterschiedlichen Duftreizen nach 3 s auf einem Monitor deren verbale Bezeichnungen folgen, die in Einzelfällen gezielt unzutreffend waren. Bei normalem Riechvermögen wurde in diesen Fällen eine erhöhte P300-Amplitude nach dem visuellen Reiz gemessen. In Erwartung des dem Duftreiz (Warnreiz) folgenden Zweitreiz (imperativer Reiz) tritt zusätzlich eine CNV auf. Nach grundlegenden Untersuchungen von Auffermann *et al.* (1993) mit auditivem Zweitreiz wurde die Messung der „selektiven“ CNV in die klinische Diagnostik der Parosmie einbezogen. Torri *et al.* (1988) sowie Lorig und Roberts (1990) untersuchten den Einfluss der Duftart und Duftintensität auf die Ausbildung der CNV.

Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass die CNV wesentlich durch die Erwartungshaltung, Konzentration und die subjektive Bedeutung der olfaktorischen Reize bestimmt wird, während die OEP stark von den physikalischen Reizparametern (Intensität, Anstiegszeit, Dauer, Strömung) abhängen. Wie die Meßergebnisse an den Patienten mit Anosmie zeigen, ist die CNV aber ebenso wie die bisher klinisch ausgewerteten OEP dazu geeignet, den Riechsinn zu begutachten. Auch von Lorig (2000) werden die sehr späten Reizantworten für die klinische Anwendung empfohlen. Gegenüber der P300 bietet die CNV den Vorteil, dass die Aufmerksamkeit nicht nur durch eine geringe Zahl von abweichenden Reizen, sondern durch einen Zweitreiz erregt wird, der etwa der Hälfte aller Reize folgt.

6.1. Zur Messung der „selektiven“ und „direkten“ CNV

Die in der Einleitung aufgestellte Hypothese, dass die Amplituden der CNV mit einem Duftstoff geringer ausfallen als mit zwei Duftstoffen konnte bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen ausserdem, dass an Personen mit normalem Riechvermögen die CNV mit einer größeren Zuverlässigkeit registrierbar sind wie die bei normalem Atemvorgang gemessenen OEP.

Die Auswertung der Messreihen hinsichtlich der CNV-Amplituden ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Messreihe 1 mit CNV-Ableitung bei einem Duftstoff (CNV 1 = „direkte“ CNV), der im zufälligen Wechsel zu einem neutralem Reiz (Wasser) gesandt wurde und der Messreihe 2 mit CNV-Ableitung mit zwei Duftstoffen (CNV 2 = „selektive“ CNV“), die nach dem Zufallprinzip in die Nase gegeben wurden. Der imperative Reiz wurde nur nach einem der Duftstoffe als Tonreiz über Kopfhörer gegeben.

Zurückgeführt wird die höhere Amplitude bei der „selektiven“ CNV auf eine höhere Konzentration auf die Aufgabe bei der Diskrimination zweier Duftreize. Auch ist dieses Experiment für den Probanden interessanter und die Vigilanz infolgedessen erhöht. Der Einfluss des imperativen Reizes auf die Ausprägung der CNV wurde in der Einleitung beschrieben. So wurde aufgrund der Ergebnisse von Auffermann (1993) die Kopplung des imperativen Reizes (Ton) mit der motorischen Reaktion (Ausschalten des Tones mit einem Taster), die zur Steigerung der CNV-Amplituden führte, beibehalten. Der Einfluss der höheren Amplituden bei der Diskrimination zwischen zwei Duftreizen lässt sich durch die Verstärkung des imperativen Reizes erklären. Durch die Aufforderung nur nach dem einem Duftreiz folgt der Ton werden Erwartung und selektive Aufmerksamkeit gesteigert.

Vorschlag für die klinische Anwendung der CNV-Ableitung

Für die klinische Anwendung der „direkten“ und „selektiven“ CNV bei Begutachtungen lässt sich erstere bei Verdacht auf eine Anosmie einsetzen, während bei Vorliegen einer Parosmie die Messung der „selektiven“ CNV mit mindestens zwei Duftreizen durchgeführt werden sollte.

6.2. Geschlechtsunterschiede der CNV-Amplituden

Das Geschlecht der Probanden scheint keinen wesentlichen Einfluss auf die CNV zu haben. Frauen neigen zwar den Ergebnissen der bisherigen Forschungen auf diesem Gebiet zu etwas höheren Amplituden, diese Unterschiede erreichen jedoch keine statistische Signifikanz. Die Untersuchungen erfolgten mit auditiven Reizen (Nakamura *et al.*, 1975). Für die Reizung durch Duftreize wurde dies bisher noch nicht untersucht.

In der Messreihe der „direkten“ und „selektiven“ CNV wurde eine Gleichverteilung der Geschlechter angestrebt. Es wurden höhere CNV-Amplituden bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden gemessen. Diese Differenz der CNV-Werte der weiblichen ist im Gruppenvergleich jedoch nicht signifikant unterschiedlich zu denen der männlichen Probanden. Durch die Teilung der Gesamtgruppe in 10 männliche und 13 weibliche Probanden wird die Stichprobe für eine statistisch sichere Aussage zu klein.

6.3. Erwartungsreaktion bei Triggerung der Duftauslösung durch den Probanden

Da beim aktiven Einatmen der Duftreiz nach ca. 0,5 s erwartet wird, kann sich dem OEP eine CNV überlagern, die aber wegen des geringen Anstiegs und der kurzen Zeitspanne keine wesentliche Amplitude erreicht und die Begutachtung nicht einschränkt. Diese CNV entsteht infolge des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Triggerung der Duftreizung durch die Inspiration des Probanden und dem Riechreiz bzw. Leerreiz (in diesem Fall als imperativer Reiz) selbst und wurde schon von Kobal 1981 beschrieben.

In den Messungen trat diese CNV bei etwa 50 % Ableitungen als eine deutlich sichtbare, jedoch in der Amplitude minimale Gleichspannung im Zeitabschnitt vor Potentialbeginn auf. Die CNV brach mit Erscheinen bzw. Nichterscheinen (bei Leerreiz) des Duftreizes zusammen und störte somit die nachfolgenden hier ausgewerteten CNV-Amplituden nicht. Die Amplituden dieser CNV zum Beginn waren im Vergleich zu den eigentlichen CNV Amplituden minimal (<1:50). Die olfaktorisch evozierten Potentiale wurden in geringem Masse beeinflusst.

6.4. Interstimuluszeiten

Zur Ableitung der olfaktorisch evozierten (OEP) bzw. olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentiale (olfactory event-related potentials, OERP) werden zur Vermeidung von CNV-Paradigmen ausreichend lange oder variable Interstimuluszeiten zwischen zwei Duftreizen empfohlen (Evans *et al.*, 1995).

Da die Messung der OEP in dieser Arbeit nicht im Vordergrund stand, wurde entsprechend der atemsynchronen Triggerung bei jedem ersten oder zweiten Atemzug ein Stimulusintervall von mindestens 5 s gewählt. Aufgrund der zufälligen Folge von Duft und Leerreizen waren die Interstimuluszeiten im Durchschnitt jedoch erheblich länger. Längere Interstimuluszeiten von 30 bis 40 s, wie sie für die objektive Olfaktometrie gefordert werden (Welge-Lüssen 1999), hätten die Versuchsdauer zu einer sich auf die Ableitung der CNV negativ auswirkenden Verschlechterung der Aufmerksamkeit und auch zu Vigilanzminderungen der Probanden durch Müdigkeit geführt. Im Versuchsablauf wären so für die Ableitung für die CNV1/2 jeweils mindestens 45 min. notwendig gewesen. Voruntersuchungen (z.B. subjektiver Riechtest) und Pausen nicht eingerechnet.

6.5. Gegenregulation der CNV

Der CNV-Verlauf kann durch eine sogenannte Gegenregulation beeinflusst werden, die mit ca. 50-100 ms Latenz eingeleitet wird, sobald die Erregungsschwelle über ein bestimmtes Ausmass ansteigt. Das betroffene Netzwerk wird dann auf ein „mittleres“ Erregungsniveau zurückgeregelt. Bemerkbar macht sich dies im Kurvenverlauf durch einen Abbruch der CNV vor Sendung des imperativen Reizes (Birbaumer, Schmidt, 1996).

Die Gegenregulation ist eine mögliche Erklärung für ein vorzeitiges Abbrechen der CNV in einigen Untersuchungen.

6.6. Einfluss der Atemtechnik auf den Kurvenverlauf

Die gewählte Atemtechnik hatte in den Voruntersuchungen und in den CNV-Ableitungen einen erheblichen Einfluss auf die Auswertung des olfaktorisch bzw. der olfaktorisch ereigniskorelierten Potentiale. Die Auswertung der CNV-Amplituden beeinflusste sie jedoch durch die Differenzbildung kaum.

Durch die Wahl der zufälligen Reihenfolge der Aussendung der Duftstoffe 1, 2 oder des Leerreizes mit anschließender Differenzbildung war in 92% der CNV-Messung eine Amplitude bestimmbar. Für die OEP war dies in 75,4% der Fall. Dies lässt sich u.a. damit erklären, dass die OEP nur über einen kurzen Zeitraum auftreten und sich die CNV über einen längeren Zeitraum aufbaut und damit auch bei Artefaktüberlagerung erkennbar bleibt. Die Länge der CNV wird durch die Versuchsvorgaben (zeitlich verzögert gegebener Tonreiz nach dem Duftreiz) vorgegeben. Dabei dürfen die zeitlichen Verzögerungen nicht zu lang gewählt werden, da sonst die CNV abbricht (siehe Abschnitt 6.5.: Gegenregulation der CNV).

Für die Durchführung klinischer Riechtests ist die Atemtechnik von entscheidendem Einfluss. Bei den von Kobal (1981) durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkung der Reizparameter auf die Potentialausbildung erwies es sich als günstig, einen apparativ erzeugten Trägerluftstrom in die Nase zu leiten und die Mundatmung durch Schließung des Epipharynx mit dem Gaumensegel von der Nase zu entkoppeln. Bei der klinischen Untersuchung von Patienten ist dieses Verfahren nicht immer vermittelbar, aber auch bei der einfachen Mundatmung ist mit dem Fremdluftstrom vom Olfaktometer noch eine relativ gute Synchronität erreichbar. Trotzdem bevorzugen wir eine Reizgabe beim physiologischen Riechvorgang. Bei der rein passiven Luftströmung kann das Nasenpassstück so ungünstig ausgerichtet sein, dass auch bei normalem Riechvermögen der Duft nicht wahrgenommen wird. Erst beim zusätzlichen aktiven Einatmen ist sichergestellt, dass der Riechreiz mit der natürlichen Verwirbelung im Nasenraum die Riechschleimhaut erreicht. Nachteilig ist dabei, dass eine unregelmäßige, unterschiedlich tiefe Atmung eine weniger synchrone Reizung bedingen und zu Verbreiterungen des OEP führen kann. Eine gleichmäßige Atmung ist daher durch Instruktion und Sichtkontrolle des Probanden und eine deutliche Schwelle für den Nasendruck bei der Triggerauslösung für den Reizzyklus anzustreben. Bei der Messung kognitiver Potentiale haben diese Einflüsse aber keine Bedeutung. Die natürliche Atmung ist auch die beste Voraussetzung für die Ausbildung kognitiver Reaktionen, da durch die gezielte Aufmerksamkeit die Informationsverarbeitung im Bulbus olfactorius und im piriformen Kortex vorbereitet wird (Sobel *et al.*, 1998). Da es sich bei der CNV um ein kognitives Potential handelt und die Konzentration des Probanden auf die

Duftwahrnehmung gelenkt werden soll ist der physiologische Riechvorgang auch aus diesem Grund bei Anwendung dieses Untersuchungsverfahrens zu bevorzugen.

6.7. Latenzen der Duftstoffe

Die Latenz der drei eingesetzten Duftstoffe zeigten hinsichtlich der Latenz P1 des Olfaktorisch evozierten Potentials keine signifikanten Unterschiede. Es fiel auf, dass die Latenzen des Isoamyl-acetats die größte Varianz zeigten, die des Mokkaduftes den geringsten Unterschied zwischen den individuellen Messungen. Kritisch anzumerken ist jedoch die kleine Stichprobe, so dass die Ergebnisse nicht von Relevanz sind und bei entsprechender Fragestellung in einer größeren Stichprobe, unabhängig von der Ableitung eines CNV-Paradigmas, gemessen werden sollten.

6.8. Grenzen der CNV

Die Interpretation der CNV als kognitives Potential ist gegenüber dem OEP als evoziertes Potential kurzer Latenz mit zusätzlichen Schwierigkeiten behaftet. Die CNV ist interindividuell erheblich variabler als die OEP, wodurch Verlaufsuntersuchungen und Gruppenvergleiche erschwert werden. Des Weiteren setzt sich die CNV aus mehreren räumlich und zeitlich überlappenden Komponenten zusammen. Bei Untersuchung von Krankheitsbildern kann eine veränderte Wellenform zwar ein recht sensibles Mass sein, die Zuordnung von Veränderungen zu einem in spezifischer Weise gestörten Informationsverarbeitungsprozess gelingt aber in der Regel nicht. Die Spezifität bleibt also gering. Dies gilt im übertragenen Sinne für alle langsamen und ereigniskorrelierten Potentiale im Vergleich zu den evozierten Potentialen kurzer Latenz.

7. Zusammenfassung

Zur Untersuchung von Störungen des Riechsinn wird üblicherweise eine objektive Olfaktometrie unter Verwendung eines computergesteuerten Olfaktometers durch die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) vom Vertex durchgeführt.

Die Reizung erfolgt durch die stossfreie Einbettung eines Riechimpulses in einen Trägerluftstrom. Die andauernde Zuführung dieses Luftstroms (bei Mundatmung) ist für den Probanden sehr unangenehm, so dass die durch die Atmung des Probanden getriggerte Zufuhr von kürzeren Luftblocks geeigneter erscheint.

Diagnostisch nutzbar ist bei zufälligem Duftwechsel auch die Erwartungsreaktion (CNV = *Contingent negative variation*) auf einen Zweitreiz, welcher einer der beiden Reizqualitäten folgt. Im Experiment wurde anhand einer sorgfältig ausgewählten Stichprobe gesunder Probanden einer homogenen Altersgruppe untersucht, ob sich die CNV-Amplituden signifikant unterscheiden, wenn zwei Duftstoffe im zufälligem Wechsel gesendet werden („selektive“ CNV), als wenn nur ein Duftstoff im zufälligem Wechsel zu einem Leerreiz gesendet wird („direkte CNV“). Es ergaben sich signifikant höhere Amplituden der CNV bei der Unterscheidung zwischen zwei Duftstoffen. Eine CNV war in allen Ableitungen sicher erkennbar und auswertbar. Das OEP dagegen war nicht in allen Ableitungen sicher zu identifizieren. Die Ableitung der CNV erwies sich als zuverlässiger als die der olfaktorisch evozierten Potentiale (OEP).

Die Ergebnisse bieten die Möglichkeit, eine klinische objektive Olfaktometrie mit CNV-Registrierung vorzunehmen. Wegen der weitgehenden Unempfindlichkeit der Registrierung gegenüber reizbegleitenden Artefakten kann ein technisch sehr einfaches Reizgerät verwendet werden. Gegenüber der Messung der OEP muss der EEG-Verstärker eine höhere Zeitkonstante aufweisen. Der Verstärkereingang benötigt daher vor jeder Einzelregistrierung einen Null-Reset. Langsame Potentialverlagerungen können mit der Kontrollregistrierung kompensiert werden. Nach den bisherigen Erfahrungen genügt für klinische Untersuchungen die Ableitung eines EEG-Kanals. Nach Möglichkeit sollte aber eine zusätzliche Kontrollregistrierung der Augenbewegung erfolgen.

Die Messung verlangt vom Probanden ein waches, aufmerksames Verhalten. Dies ist aber auch für die Registrierung der OEP erforderlich, da eine kontrollierte und bewusste Atmung die Grundbedingung für eine gute Potentialausprägung ist. Bei der OEP-Messung besteht das Problem, die geringe Potentialausbildung bei Hyposmie von der Anosmie zu unterscheiden. Die CNV-Analyse bietet hier den Vorteil eines hohen Kontrastes, da bei gering empfundenen

Reizintensitäten mit gesteigerter Aufmerksamkeit die CNV-Amplitude ansteigt. Beim Verdacht auf Anosmie sollte zuerst die „direkte“ CNV, evtl. für mehrere Reizqualitäten gemessen werden. Ist eine CNV zu erkennen, kann durch eine folgende Messung der „selektiven“ CNV das Vorliegen einer Parosmie abgesichert werden.

8. Literaturverzeichnis

Allison T, Goff, WR. Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. *Electroencephal. Clinic. Neurophysiology* (1967) 23: 558-560.

Altenmüller E et al: Cortical DC-Potentials in identifikation of the language-dominant hemisphere: linguistical and clinical aspects. *Acta Neurochirurgica (Supl.)* (1985) 56, 20-33.

Amoore JE, Johnston JW, Rubin M. The stereochemical theory of odor. *Sci. American* 210 (1964): 42-49

Auffermann H, Gerull G, Mathe F, Mrowinski D. Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (1993); 102: 6 – 10.

Auffermann H. Untersuchung von Geruchsstörungen durch Ableitung der Contingent Negative Variation und olfaktorisch evozierter Potentiale, Inaugural-Dissertation (1993), Freie Universität Berlin.

Bashore TR, van der Molen MW. Discovery of the P300: a tribute. *Biol Psychol.* (1991) Oct-Dec;32(2-3):155-71.

Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G, Hautzinger M. Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects. *Int J Psychophysiol.* 1993 Jul;15(1):51-8.

Beisteiner R. Analytic, creative and memory processes in hearing and processing of music a DC potential study. *Wien Klin Wochenschr (Austria)* (1992), 104(2): p 47-48.

Besson M, Faita F, Requin J. Brain waves associated with musical incongruities differ for musisians and non musisians. *Neurosci Lett.* 1994 Feb 28;168(1-2):101-5.

Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie* 3.Auflage, Springer Verlag (1996).

Birbaumer N et al. EEG and slow cortical potentials in anticipation of mental tasks with different hemispheric involvement. *Biol. Psychol* (1981), Dec 13:251-260.

Buck LB. The Molecular Architecture of Odor and Pheromone Sensing in Mammals. *Cell* (2000), Vol. 100, 611-618.

Breer H. Olfactory receptors: molekular basis for recognition and discrimination of odors. *Anal Bioanal Chem.* (2003) 377(3): 427-433.

Bortz J, Lienert, G. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Ein praktischer Leitfaden für die klinische Forschung.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1998).

Brunner E und **Puri ML**. (2001): Nonparametric Methods in Factorial Designs.

Statistical Paper (2001) 42: 1-52. **Brunner E** und **Puri ML**. (2001): Nonparametric Methods in Factorial Designs.

Costanzo RM, Di Nardo LJ, Zasler ND. Head injury and olfaction. In: Doty RL (Ed), Handbook of olfaction and taste. Marcel Dekker, New York (1995) pp.493-502.

Damen EJP, Brunia CHM. Is a stimulus conveying task-relevant information a sufficient condition to elicit a stimulus preceding negativity? Psychophysiology (1994); 31:129-139.

Daniels C, Gottwald B, Pause BM et al.. Olfactory event related potentials in patients with brain tumors. Clin. Neurophysiol (2001) Aug;112(8):1523-30.

Donchin E, Coles, M.G.H. Is the P300 component a manifestation of context updating? Behavioral and Brain Sciences (1988) 11, 355-372.

Doty RL, Kobal G, Current trends in the measurement of olfactory function. In: Doty RL (ed) Handbook of clinical olfaction and gustation. Decker, New York (1995) pp 191-225.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. Physiol Behav. (1978) Feb;20(2):175-85.

Drake ME Jr, Weate SJ, Newell SA. Contingent negative variation in epilepsy: Seizure.(1997) Aug; 6(4): 297-301.

Durand-Lagarde M, Kobal G. P300: a new technique for recording the cognitive component in olfactory evoked potentials Chemical Senses (1991); 16: 379.

Elbert T, Rockstroh B, Hampson S, Pantev C, Hoke M. The magnetic counterpart of the contingent negative variation. Electroenceph clin Neurophysiology (1994); 92: 262-272.

Evans WJ, Kobal, G, Lorig, TS, Prah JD. Suggestions for collecting and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials. Chemical senses (1995), 18: 751-756.

Evans WJ, Cui L., Starr A. Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender, Electroencephal. And clinic. Neurophysiology 95 (1995): 293-301.

Feldmann H. Das Gutachten des Hals-Nasen-Ohren-Arztes. Thieme (2001): 90 – 92.

Finkenzeller P. Gemittelte EEG-Potentiale bei olfaktorischer Reizung. Pflügers Arch. ges. Physiol (1966) 292: 76-80.

Firestein S: How the olfactory system makes sense of scents, Nature 413, 211-218 (2001).

- Furukawa M**, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyl-disulfide (Alinamin) in Olfactometry. *Auris-Nasus-Larynx* (1988) 15(1): 25-31.
- Gerull G**, Mielke G, Mrowinski D. Contingent negative variation bei olfaktorischer Reizung. *EEG EMG* (1981); 12: 125 – 127.
- Gerull G**, Giesen M, Mrowinski D. Registrierung olfaktorisch evozierter Potentiale für die klinische Diagnostik. *EEG-EMG* (1975); 6: 37 – 40.
- Gerull G**, Giesen M, Mrowinski D. E.R.O. (Evoked Response Olfactometry) - Untersuchung der Adaption für olfaktorische Impulsreizung. *HNO* (1974) 22: 233-235.
- Giesen M** und Mrowinski D. Klinische Untersuchungen an einem Impulsolfaktometer. *Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde* (1970) 196: 377-380.
- Groth KD**, Giesen M, Mrowinski D. Befunde der objektiven Olfaktometrie und Rhinomanometrie. *Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde* (1979) 223: 446-450.
- Hamano T**, Luders HO, Ikeda A et al.. The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (Ireland), May (1997), 104(3) p257-68.
- Hatt H** in Schmidt (Hrsg.). *Neuro- und Sinnesphysiologie*, Springer Verlag Berlin, S. 357-364 (1993).
- Heil M.**, Rösler F. Kap. 2.3 in Sturm W.; Herrmann M., Wallesch CW: *Lehrbuch der Neuropsychologie*, Swets & Zeitlinger, Lisse (2000).
- Herberhold C.** Computer-Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigeminus- und Olfactoriusreaktion. *Arch klin exp Ohr-, Nas- u Kehlk-Heilk* (1973); 205: 313 – 319.
- Herberhold C.** Nachweis und Reizbedingungen olfaktorisch und rhinosensibel evozierter Hirnrindensummenpotentiale sowie Konzept einer klinischen Computer-Olfaktometrie. *Westdeutscher Verlag Opladen* (1972).
- Heil M**, Rösler F. Kap. 2.3 in Sturm, W.; Herrmann, M.; Wallesch, C.-W.: *Lehrbuch der Neuropsychologie*, Swets & Zeitlinger, Lisse. (2000): 234-239.
- Hillyard SA**, Hansen JC. Attention. Electrophysiological approaches. In M.G.H. Coles, E. Donchin & S.W. Porges.: *Psychophysiology: Systems, processes and applications* New York: Guilford. (1986): pp. 227-243.

- Honda M**, Barret G, Yoshimura N, Ikeda A, Nagamine T, Shibasaki H. Event-related potentials during paired associate memory paradigm. *Electroenceph clin Neurophysiol* (1996);100:407-421.
- Hüttenbrink KB**. Riech- und Schmeckstörungen. Bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie. *Laryngo-Rhino-Otol* (1997) 76: 506 – 514.
- Hummel T**, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner, B, Kobal, G. Chemosensorisch evozierte Potenziale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*. (2000) 48:481-485.
- Hummel T**, Barz S, Pauli E, Kobal G. Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1998) Mar;108(2):208-17.
- Hummel T**, Knecht M, Kobal G. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain-Res.*(1996) Apr 22; 717(1-2): 160-164.
- Hummel T**, Kobal G. Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. (1992) Jan-Feb; 84(1):84-89.
- Ikeda A** et al.. Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroenceph clin Neurophysiol* (1996); 98: 206-221.
- Janssen J**, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Übungsaufgaben auf den Internetseiten der Hochschule für Wirtschaft und Politik: www.hwp.hamburg.de/janssenj/Aufgaben/Loesung3a/Loesung3a.htm (28.01.2003).
- Kischka U**, Wallesch C, Wolf G. Methoden der Hirnforschung, Spektrum, Akad. Verl., (1997).
- Klein C**, Rockstroh B, Cohen R, Berg P, Dressel M. The impact of performance uncertainty on the postimperative negative variation. *Psychophysiology* (1996);33:426-433.
- Kobal G**, Plattig KH. Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* (1978); 9: 135–45.
- Kobal G**. Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinnes. Stuttgart: Thieme (1981). 146 (S. 18-20.), 142 (S.46) 38 S. 154-157.,39 (S. 18-20), 10

- Kobal G**, Stefan H. Diagnostische Methoden zur Erfassung von Riechstörungen bei neurologischen Erkrankungen. *Nervenarzt* (1995) Dez; 66(12):869-884.
- Kornhuber HH**, Deecke L. Hirnpotentialänderungen beim Menschen vor und nach Willkürbewegungen dargestellt mit Magnetbandspeicherung und Rückwärtsanalyse, *Pflügers Archiv ges. Physiologie* (1964); 281: 52.
- Krauel K**, Pause BM, Sojka B, Schott P, Ferstl R. Attentional modulation of central odor processing. *Chemical Senses* (1998); 23: 423 – 432.
- Kropp P**, Gerber WD. Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation. *Neurosci Lett.* (1998) Nov 27;257(2):73-6.
- Kutas M**, Hillyard SA. Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 207 (1980): 203-205.
- Kutas M**, Kluender R. What is who violating? A reconsideration of linguistic violation in light of event-related brain potentials. *Cognitive Electrophysiology*. Eds. Heinze HJ, Münte TF, Magnum GR. Birkhäuser, Boston (1994): 184-210.
- Kutas M** et al. Word probability and event-related potentials during sentence processing. in: Kornblum S, Requin J (eds) *Preparatory states and processes*. Erlbaum Hillsdale, (1984) pp 217-238.
- Livermore A**, Hummel T, Kobal G. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1992) Sep; 83(3): 201-210.
- Lorig TS**. The application of electroencephalographic techniques to the study of human olfaction: a review and tutorial. *Int J Psychophysiol* (2000); 36: 91 – 104.
- Lorig TS**, Roberts M. Odor and cognitive alteration of the contingent negative variation. *Chemical Senses* (1990); 15: 537 – 545.
- Lorig TS**, Mayer T, Moore F, Warrenburg S. Visual event related potentials during odor labeling. *Chemical Senses* (1993); 18: 379 – 387.
- Lowitzsch K**. *Das EP-Buch*, Thieme Verlag Stuttgart New York (2000)
- Matern G**, Matthias C, Mrowinski D. Olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) und Contingent Negative Variation (CNV) bei der Begutachtung von Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otol* (1995); 74: 118-121.

- Maurer K**, Eckert J. Praxis der evozierten Potentiale. Enke Verlag Stuttgart (1999). S. 68-71.
- Mombaerts P**, Wang F, Dulac C, Chao S.T. et al. Visualizing an Olfactory Sensory Map, Cell (1996), Vol. 87, 675-686, Nov15.
- Mrowinski D**, Eichholz S, Scholz G. Objektiver Riechtest mit kognitiven Potenzialen. Laryngo-Rhino-Otol (2002); 81: 624-628.
- Münter et al.** Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale reflektieren syntaktische Fehler bei der Sprachverarbeitung. Z EEG EMG (1990) 21: 75-81.
- Mrowinski D.** Subjektive Riechprüfung. Laborblatt (1995).
- Murphy C**, Morgan CD et al. Olfactory event-related potentials and aging: normative data. Int J Psychophysiology (2000) May; 36(2):133-145.
- Murphy C**, Nordin S, de Wijk R, Cain W, Polich J. Olfactory evoked potentials of young and elderly, and comparison to psychophysical threshold. Chem. senses (1994) Feb.; 19(1): 47-56.
- Näätänen R.** Attention and Brain function. Hillsdale (Erlbaum) (1992): S. 43-51.
- Näätänen R.** The role of attention and auditory information processing as revealed by event related potentials and other brain measures of cognitive functions. Behav Brain Sci Volume 13 (1990), 201-288.
- Nakamura M**, Fukui Y, Kadobayashi I, Katoh N. Effect of motor-response-deprivation on contingent negative variation (CNV). I: Normal adult data. Folia Psychiatr Neurol Jpn (1975); 29(4): 321-328.
- Nordin S**, Lotsch J, Murphy C, Hummel T, Kobal G. Circadian rhythm and desensitization in chemosensory event-related potentials in response to odorous and painful stimuli. Psychophysiology. 2003 Jul;40(4):612-9.
- Oishi M**, Mochizuki Y. Correlation between contingent negative variation and regional cerebral blood flow: Clin. Electroencephalogr. (1998) Jul; 29(3):124-127.
- Osselton JW** (ed). Clinical Neurophysiology. Butterworth-Heinemann (1995).
- Ottoson D.** Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. Acta Physiol Scand. (1955) ;35(Suppl 122):1-83.
- Patzwahl DR**, Zanker JM, Altenmüller EO. Cortical potentials reflecting motion processing in humans. Vis Neurosci (England), Nov-Dec (1994) ; 11(6) : p 1135-47.

- Pause BM**, Sojka B, Ferstl R. Central processing of odor concentration is a temporal phenomenon as revealed by chemosensory event-related potentials CSERP. *Chemical Senses* (1997); 22: 9 – 26.
- Prevec TS**, Ribaric K, Butinar D. Contingent negative variation audiometry in children. *Audiology*. 1984;23(1):114-26.
- Rockstroh B** et al. Slow cortical potentials and behavior. Urban und Schwarzenberg, Baltimore (1989): 30-33.
- Reed RR**. Signaling pathways in odorant detection. *Neuron*. 1992 Feb;8(2):205-9.
- Rendtorff-Wagner N**. Psychophysiologische Indikatoren automatischer Aufmerksamkeit im Wachkoma. Frankfurt: Lang (1997).
- Rohtenberger A**. EEG und evozierte Potentiale im Kindes- und Jugendalter. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1987).
- Roth WT**, Cannon EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiat.* (1972); 27: 466-471.
- Ruchkin DS**, Canoune H, Johnson R, Ritter Jr.W. Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials. *Psychophysiology* (1995);32:399-410.
- Scherg M**: Akustisch evozierte Potentiale. Grundlagen-Entstehungsmechanismen-Quellenmodell, Kohlhammer Stuttgart (1991).
- Schmidt C**, Güldner K, Görke W. Ereigniskorrelierte akustisch evozierte Potentiale vor und unter antikonvulsiver Medikation. *Klin. Neurophysiol* (2000); 31:76-83.
- Scott JW**, Scott-Johnson PE. The electroolfactogram: a review of its history and uses. *Microsc Res Tech.* (2002) Aug 1;58(3):152-60.
- Siniatchkin M**, Gerber WD, Kropp P, Vein A. Contingent negative variation in patients with chronic daily headache: Cephalalgia (1998) Oct; 18(8): 565-9; discussion 531.
- Sobel N**, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goodes RL, Sullivan EV, Gabriel JDE. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* (1998); 392 : 282- 286.
- Sokoloy EN**. The neuronal mechanisms of the orienting reflex. Erlbaum; Hillsdale, (1998): 217-235.

Stöhr M, Dichgans, J, Diener H, Buettner UW. Evozierte Potentiale, Springer Verlag Berlin (1995)

Squires NK, Squires KC. Two varieties of long latency positive Waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1975); 38: 387-401.

Sukhova A, Tiutin O, Uryvaev L. Functional characteristics of the human olfactory analyser and methods for its study. *Biol. Nauki.* (1987) (7): 101-111.

Sutton S, Braren M., Zubin J, John ER. Evoked-potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 (1965): 1187-1188 Sutton S, Braren M., Zubin J, John ER. Evoked-potentials correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 (1965): 1187-1188.

Stryer L, Tymoczko JL, Berg JM: Biochemie 5. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg-Berlin (2003). Kap. 32 Sensorische Systeme.

Takagi M, Watanabe S. Two different components of contingent negative variation and their relation to changes in reaction time under hypobaric hypoxic conditions: *Aviat-Space-Environ-Med.* (1999) Jan; 70 (1): 30-31.

Tateyama T, Hummel T, Roscher S, Post H, Kobal G: Relation of event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1998) Feb.;108: 449-455.

Technisches Datenblatt, Dr. Theodor Schuchhardt und Co, Chemische Fabrik, Hohenbrunn (1995).

Torri S, Fukuda H, Kanemoto H, Miyachi R, Hamauzo Y, Kawasaki M. Contingent negative variation and the psychological effect of odours. In: Van Toller S, Dodd GH (Hrsg.). *Perfumery: The Psychology and Biology of Fragrance*. London: Chapman and Hall, (1988).

Totigoe K et al. Contingent negative variation in children with anorexia nervosa. *Pediatr-Int.* (1999) Jun; 41 (3):285-91.

van Boxtel GJM. Non-motor components of slow brain potentials, Dissertation, Katholieke Universiteit Brabant Tilburg, The Netherlands (1994).

van Boxtel GJM, Brunia CHM. Motor and non-motor aspects of slow brain potentials. *Biol Psychol* (1994);38:37-51.

Walter WG. Electrophysiologic contributions to psychiatric therapy. *Curr Psychiatr Therapy* (1966) 6: 13-35.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC, Winter AL. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* (1964); 203: 380-384.

Wascher E, Verleger R, Jaskowski P, Wauschkuhn B. Preparation for action: An ERP study about two tasks provoking variability in response speed. *Psychophysiology* (1996);33:262-272.

Welge-Lüssen A, Wille C, Renner B, Kobal, G. Test–Retest Reliability of Chemosensory Evoked Potenzials. *J Clin Neurophysiol*, Vol. 20(2). Apr. 2003. 135-142.

Welge-Lüssen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T. : Grundlagen, Methoden und Indikationen für die objektive Olfaktometrie. *Laryngorhinootologie*. 2002 Sep;81(9):661-7.

Welge-Lüssen A. Chemosensorisch evozierte Potentiale. Anwendung und Bedeutung im klinischen Alltag. *HNO*. 1999 May;47(5):453-5.

Einführung in SPSS für Windows. Internetseiten des Landesrechenzentrums München: <http://www.lrz-muenchen.de/services/schulung/unterlagen/spss-einfuehrung> (28.01.2003).

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: S-Carvon (Kümmel); rechts R-Carvon (Minze) aus Berg, Tymoczko, Stryer. Biochemie 5. Auflage. Spektrum Lehrbuch (2003)

Abb. 2: Konservierte und variable Abschnitte in den Duftstoffrezeptoren aus Berg, Tymoczko, Stryer. Biochemie 5. Auflage. Spektrum Lehrbuch (2003)

Abb. 3: Die olfaktorische Signaltransduktionskaskade aus Berg, Tymoczko, Stryer. Biochemie 5. Auflage. Spektrum Lehrbuch (2003)

Abb. 4: Muster für die Aktivierung von Geruchsrezeptoren aus Berg, Tymoczko, Stryer. Biochemie 5. Auflage. Spektrum Lehrbuch (2003)

Abb. 5: Funktionelle Struktur des frühen olfaktorischen Systems auf Zellebene modifiziert nach Firestein S: How the olfactory system makes sense of scents, Nature 413, 211-218 (2001)

Abb. 6: Das Riechsystem mit seinen primären und sekundären Bahnen aus Dudel, Menzel, Schmidt. Neurowissenschaft - Vom Molekül zur Kognition. Springer Verlag (1996). Hatt H. Kapitel 13 - Chemosensibilität, Geruch und Geschmack. Abb. 13-2 auf Seite 300.

Abb. 7: Übersicht über Ereigniskorrelierte und langsame Potentiale. Eigene Graphik.

Abb. 8: Schematische Darstellung der Komponenten für die Aufzeichnung und Darstellung evozierter Potentiale. Lehnhardt 8. Auflage.

Abb. 9: Aufbau einer Messapparatur zur OEP Messung mit einem Impulsolfaktometer. Eigenes SW-Foto mit digitaler Nachbearbeitung.

Abb. 10: Habituation der N1 (N100) aus Stöhr (1996). Abb. 7.2 auf Seite 562.

Abb. 11: Das klassische N400 Paradigma. Kutas und Hillyard (1980) in Stöhr (1996). Abb. 7.4. auf Seite 566.

Abb. 12: Topographische Verteilung von DC-Potentialen während mentaler Würfelrotation Stöhr. Abb. 7.6. auf Seite 567.

Abb. 13: Bereitschaftspotential. Gerloff et al (1996) in Stöhr. Abb. 7.5. Seite 567.

Abb. 14: Unterteilung der CNV. Birbaumer N, Schmidt RF. Biologische Psychologie 3.Auflage, Springer Verlag (2003).

Abb. 15: Dipolmodell. Birbaumer N, Schmidt RF. Biologische Psychologie 3.Auflage, Springer Verlag (2003).

Abb. 16: Altersverteilung der Messreihe. Graphik erstellt mit Excell.

Abb. 17: Differenzbildung. Mrowinski (2002).

Abb. 18: Untersuchungsaufbau mit Probandin. Eigenes SW-Foto mit digitaler Nachbearbeitung (2002).

Abb. 19: Y-Nasenstück und Glaskolben. Eigene SW-Fotos mit digitaler Nachbearbeitung (2002).

Abb. 20: Schema zur Erzeugung der Duftimpulse. Eigene Graphiken (2001).

Abb. 21: „Direkte CNV-Registrierung“. Mrowinski (2002).

Abb. 22: „Selektive CNV-Registrierung“. Mrowinski (2002).

Abb. 23: Bestimmung der OEP-Amplitude. Eigene Graphik (2003).

Abb. 24: Bestimmung der CNV-Amplitude. Modifiziert nach Mrowinski (2002).

Abb. 25-27: Graphiken erstellt mit SPSS (2001).

Abb. 28: Graphik erstellt mit Excel (2002).

Abb. 29-31: Graphiken erstellt mit SPSS (2002).

Abb. 32: CNV bei Anosmie. Mrowinski (2002).

Tabellen

Tabelle 1: Reiz- und Ableiteparameter für die klinische CNV-Untersuchung bei OEP (2002).

10. Danksagung

Zum Abschluss gilt mein Dank Herrn Prof. Dr.-Ing. D. Mrowinski für das interessante Thema, welches für mich den ersten Kontakt zur klinischen Ableitung evozierter Potentiale, die meinen bisherigen beruflichen Werdegang wesentlich geprägt haben, darstellte. So kam ich über die olfaktorisch evozierten Potentiale zur Erlernung der akustisch, visuell und somato-sensibel evozierten Potentiale während meiner ersten ärztlichen Tätigkeit in einer neurologisch orientierten Rehabilitationsklinik für Kinder und Jugendliche bei Dresden. Die Spezialisierung auf diesem Gebiet führte u.a. zu meiner derzeitigen Tätigkeit in der Universitätskinderklinik der FSU Jena.

Die Unterstützung durch Prof. Mrowinski bei der Veröffentlichung von Teilergebnissen der Arbeit motivierte zu weiteren Veröffentlichungen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde.

Des weiteren danke ich Herrn Dipl.-Ing. H. Siebold für einige der abgebildeten Graphiken sowie Herrn Dipl.-Ing. G. Scholz und Herrn Dipl.-Ing. J. Hensel und den weiteren Mitarbeitern für Unterstützung und die freundliche Arbeitsatmosphäre der Abteilung.

Einen wesentlichen Beitrag leistete Frau Siebert vom Institut für Biometrie durch Anregungen und Diskussion über die statistische Auswertung der Ergebnisse.

Insbesondere gilt mein Dank meiner Frau („Corine“) für Geduld, Motivation und moralische Unterstützung während der schriftlichen Ausarbeitung der Dissertation neben einer zeitaufwendigen klinischen Tätigkeit.

11. Lebenslauf

Stephan Eichholz, geboren am 18. Juli 1966 in Berlin

Schulbildung :

08/78 - 12/84 Eckener-Gymnasium in Berlin

12/84 Abitur

Studium :

01/85 - 06/85 Mechano-/Elektro-technisches Praktikum zum Studium der

08/85 - 10/89 **Nachrichtentechnik** an der Ingenieursakademie der Telekom in Berlin

03-07/89 Diplomarbeit bei Prof. Dr.-Ing. Dlabka

Thema: Entwurf und Realisierung eines einstellbaren Anti-Aliasing-
und Rekonstruktionsfilters für ein Digitales Filter

10/89 Diplom

03/90 - 12/96 Studium der **Humanmedizin** an der Freien Universität Berlin

03/92 Physikum

08/93 1. Staatsexamen

ab 04/94 an der Humboldt-Universität zu Berlin

08/95 2. Staatsexamen

12/96 3. Staatsexamen.

09/94 - 06/95 **Auslandsstudium** mit Erasmus-Stipendium an der
Universidad de Barcelona und an der
Universitätskinderklinik Hospital Sant Juan de Dios.

Praktisches Jahr :

- 09/95 - 09/96 **1. Kinderheilkunde und Kinderchirurgie** am
Hospital Materno-Infantil der Universidad Autonoma de Barcelona.
- 2. Chirurgie** am
Hospital General, Vall d'Hebron der Universidad Autonoma de Barcelona.
Universitätsklinikum Benjamin Franklin.
- 3. Innere Medizin** am
Elisabeth-Krankenhaus, Lehrkrankenhaus der Humboldt Universität zu
Berlin

Ärztliche Tätigkeit:

- 11/97 - 05/99 **Arzt im Praktikum** der Klinik Bavaria –Rehabilitationszentrum für Kinder
und Jugendliche und junge Erwachsene Zscheckwitz/Kreischa bei Dresden
- 05/99 - 07/00 **Assistenzarzt** auf den Stationen der Klinik Bavaria
Prof. G. Weissbach (ChA Pädiatrie), Dr. W. Deppe (ChA Neuropädiatrie)
- 01/99 - 07/00 **Dozent** für das Fach Physiologie an der ersten europäischen Schule für
Physiotherapie, Ergotherapie, Sporttherapie und Logopädie der Klinik
Bavaria.
- 07/00 – 09/03 **Assistenzarzt** mit Tätigkeit als Stationsarzt auf den pädiatrischen Stationen
des Kinderkrankenhauses Park Schönfeld, Kassel
Direktor: Prof. Dr. F.-K. Tegtmeyer
- 10/03 **Facharztanerkennung** für das Fach Kinder- und Jugendmedizin,
Landesärztekammer Hessen, Frankfurt am Main
- Seit 11/04 **Assistenzarzt** der Abteilung für Neuropädiatrie,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität,
Jena
Direktor: Prof. Dr. U. Brandl

Weitere Tätigkeiten:

- 05/90 - 02/92 Ingenieur, Siemens AG Berlin, Abtlg. für Nachrichtentechnik.
- 03/87 - 08/88 Leitung des Fotoreferats der Akademie der Telecom.
- 03/92 - 06/94 Fotografiedozent Kulturzentrum "Die Weisse Rose", Berlin-Schöneberg.

12. Vorträge, Poster & Veröffentlichungen:

Vorveröffentlichungen von Teilen der Dissertation

Mrowinski D, Eichholz S, Scholz G:

Objektiver Riechtest mit kognitiven Potentialen.

Laryngo-Rhino-Otolol 2002;81:624-628. Thieme.

Publikation in der Laryngo-Rhino-Otologie: Zeitschrift für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Eichholz S, Mrowinski D, Scholz G:

Objective test of smell with cognitive potentials recording olfactory evoked potentials and cognitive negative variation.

Clinical Neurophysiology 113 (Supp. 1): S118. August 2002. Elsevier.

Postervortrag am 28. August in Barcelona auf dem "11th European Congress Of Clinical Neurophysiology" 24-28. August 2002

Hirschfelder A, Eichholz S, Scholz G, Mrowinski D:

Klinischer Einsatz eines objektiven Riechtests mit kognitiven Potentialen und Vergleich mit der Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale. Okt. 2002

Vortrag auf dem HNO-Kongress in Mainz.

Weitere Veröffentlichungen, Vorträge

Eichholz S: Evozierte Potentiale im Kindesalter – Grundlagen und Indikation in der Kinderklinik Vortrag am 20. Februar 2002 im Kinderkrankenhaus Park Schönfeld in Kassel.

Eichholz S, Kretzschmar B, Rüschhoff J, Mennel HD, Goebel HH:
Differentialdiagnose bei einem Fall kindlicher Myopathie mit Strukturanomalien
Vortrag am 22. Juni 2002 in der Zentralklinik Bad Berka auf der 10. nordhessisch-thüringischen Regionalkonferenz Neuropathologie/ Neurochirurgie

Eichholz S, Wrigth M, Tegtmeyer FK:
Frührehabilitation an einem Kinderkrankenhaus - Erfahrungen 1999-2002
Intensiv und Notfallmedizin Band 39 (Supp.1), I/3 (German Interdisciplinary Journal of Intensive Care Medicine). Steinkopf.
Postervortrag am 14. November auf dem 6. Deutschen interdisziplinären Kongress für Intensivmedizin und Notfallmedizin 2002 (DIVI 2002) 13.-16. November 2002 in Hamburg

Eichholz S: Kongenitale Myotone Dystrophie – Zur Diagnose und Verlauf im ersten Lebensjahr. Vortrag am 22. Januar 2003 auf der kinderchirurgisch-pädiatrisch-pathologischen Fallkonferenz im Kinderkrankenhaus Park Schönfeld in Kassel.

Eichholz S, Hübner Ch*, Kretzschmar B, Tegtmeyer FK:
Spinale Muskelatrophie mit Respiratory Distress Typ 1 (SMARD1) – Fallbeschreibungen zweier Kinder. *Charité Berlin.
Vortrag auf der Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin am 5. April 2003

Grohmann K, Varon R, Stolz P, Schuelke M, Janetzki C, Bertini E, Bushby K, Muntoni F, Ouvrier R, Van Maldergem L, Goemans N, Lochmüller H, Eichholz S, Adams C, Bosch F, Grattan-Smith P, Navarro C, Neitzel H, Polster T, Topaloglu H, Steglich C, Guenther U, Zerres K, Rudnick-Schöneborn S, Hübner C:

Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1).

Ann Neurol 54:719-724

Eichholz S, Kretzschmar B, Tegtmeyer FK:

SMARD 1 – Rehabilitationsverlauf zweier Kinder

Postervortrag auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Bern am 26.

März 2004

S. Eichholz, A. Dieckmann, H.-J. Menzel, A. Staudt, U. Voigt, G. Skirl, C. Haase, J.

Seidel, H. Natho, U. Brandl:

Sturge-Weber-Syndrom (Enzephalo-trigeminale Angiomatose) - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie anhand einer Fallbeschreibung.

Postervortrag auf der 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin am 10.09.2004 in Berlin.

Eichholz S.: Nahtlose Übergänge organisieren. Die Rolle des sozialpädiatrischen Zentrums bei der Behandlung ehemaliger Frühgeborener.

Vortrag auf dem 1. Jenaer Frühchen-Treffen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena am 18.09.2004.

13. Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die Dissertation mit dem Titel „Objektive Riechprüfung mit kognitiven Potentialen durch Aufzeichnung olfaktorisch evozierter Potentiale (OEP) und der kognitiven negativen Variation (CNV)“ von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, dass sie auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Stephan Eichholz